Die lymphatische Reaktion im Blutbild

Untersuchungen über ihre diagnostische Bedeutung und ihre Beziehungen zum Bluteiweißbild

von

KARIN BACKMANN, geb. Engelhard

München 1962

Aus der II. Medizinischen Klinik
der Universität München
Direktor: Professor Dr.Dr. G. Bodechtel

Die lymphatische Reaktion im Blutbild

Untersuchungen über ihre diagnostische Bedeutung und ihre Beziehungen zum Bluteiweißbild

Inaugural-Dissertation

Zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der Ludwig - Maximilian - Universität zu München

vorgelegt von

Karin Backmann, geb. Engelhard
aus Plettenberg/Westfalen

1962

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Privat-Dozent Dr. H.G. Borchers
Correferent: Professor Dr.Dr. G. Bodechtel
Dekan: Professor Dr. W. Seitz

Tag der mündlichen Prüfung: 5.6.1962

Fotodruck: Mikrokopie G.m.b.H. München 2, Weinstr. 4

Inhaltsverzeichnis

		Seite:
I.	Einleitung und Fragestellung	1
II.	Theorien der Blutzellenentstehung	4
III.	Das lymphatische Gewebe	6
	Definition	6
	Die Lymphopoese	7
	Lebensweg der Lymphocyten (Täglicher Ausstoß und Umsatz von Lymphocyten, Lebensdauer der Lymphocyten, Theorie eines geschlossenen Lymphocytenkreislaufes)	11
	Problem der Umwandlungsfähigkeit von Lymphocyten (Ergebnisse von Züchtungs- und Kulturversuchen)	17
IV.	Theorien über die Bildung spezifischer Antikörper und Stellung der Lymphocyten im Prozeß der Antikörperproduktion	23
V.	Reaktionen des lymphatischen Systems	37
	Eigene Untersuchungen	
VI.	Gang der Untersuchungen	47
	Krankengut	47
	Methode	47
	Fehlerquellen	48
VII.	Ergebnisse der Untersuchungen	49
	Bild der Lymphocyten	49
	Bild der lymphatischen Reaktion	50
	Abgrenzung des Normbereichs für den lymphatischen Reaktions-Index	56
	Gliederung des Untersuchungsgutes nach humoralen Entzündungskonstellationen	57

Seite:

Prüfung der Beziehungen zwischen lymphatischen Reaktionsformen einerseits, einzelnen Serumproteinfraktionen und der Linksverschiebung der neutrophilen Granulocyten andererseits 65

VIII. Tabellen, graphische Darstellungen und Abbildungen 67

IX. Diskussion 87

X. Zusammenfassung 101

Literaturverzeichnis

I. Einleitung und Fragestellung

Die Erfindung des Mikroskops 1590 durch die Brüder Janssen ermöglichte die Auffindung der zellulären Bestandteile des Blutes. Ihre Entdeckung und Erforschung begann um die Mitte des 17. Jahrhunderts durch Swammerdam, Malpighi und Leeuwenhoek. 1865 konnte Max Schultze die Blutzellen bereits nach Größe, Fortbewegungsart und den von Wharton zuerst untersuchten Plasmagranulationen unterscheiden. 15 Jahre später machte dann Ehrlich durch Einführung von Färbemethoden und Arbeitsweise mit Bluttrockenausstrichen die hämatologische Untersuchung allgemeiner Anwendung zugängig. Er gilt als der Begründer der modernen morphologischen Hämatologie, welche in der Folge eine rasche Entwicklung durchmachte (Heilmeyer und Merker 1958). Die Differenzierung der weißen Blutkörperchen, die uns hier hauptsächlich interessiert, gewann ihren festen Platz in der Diagnostik. Arneth entdeckte die neutrophile Kernverschiebung bei Infekten, Schilling erkannte durch Serienuntersuchungen von Blutausstrichen, daß die qualitativen und quantitativen Veränderungen des Leukocytenbildes einem gesetzmäßigen Ablauf unterworfen und auf einen Grundtypus aller infektiösen Blutbildveränderungen zurückzuführen sind. Er schuf den Begriff der biologischen Leukocytenkurve und wies auf die Möglichkeit hin, durch Aneinanderreihung starrer Einzelblutbilder den Bewegungsablauf reaktiver Veränderungen für Diagnose und Prognose zu verwerten (Schilling 1943).

Heute ist durch die modernen Methoden der physikalisch-chemischen Analyse des Blutes auch eine gute Beurteilung der humoralen Veränderungen möglich geworden. Unsere Kenntnis ist soweit fortgeschritten, daß wir das zelluläre und humorale Blutbild als einen feinen Indikator der Reaktionen des Organismus betrachten und mit routinemäßig durchführbaren klinischen Methoden erfassen können. Es gehört heute in einfacher

Weise zu den unerläßlichen Untersuchungen. Nur eine Zellart konnte bis heute kaum diagnostischen Zwecken dienen: Die Lymphocyten. Während die Reifungsreihe der Erythrocyten und Granulocyten genau beschrieben ist, bildet die Einförmigkeit der unter normalen Verhältnissen im strömenden Blut auffindbaren Lymphocyten wenig Ansatzpunkte für eine Beurteilung dieses Zellsystems. Natur und Schicksal der Lymphocyten blieben trotz intensiver Bemühung vieler Forscher unklar, ihre Funktion ist Gegenstand zahlreicher Hypothesen und heftiger Kontroversen. Braunsteiner (1959) hat den Lymphocyten "bête noire" der Hämatologie genannt, und Yoffey und Courtice (1956) schreiben über ihn: "Comparing it with other cells, one thinks of the lymphocyte in negative terms, defining it rather by the absence of characteristics which other white cells possess than by positive attributes of its own..."

Weiß man schon über die im Blut des Gesunden reichlich vorhandenen überwiegend kleinen Lymphocyten nichts Sicheres auszusagen, so sind die sogenannten lymphatischen Reizformen, im allgemeinen als pathologische Elemente angesehen, in ihrer Natur und in ihrem diagnostischen Wert erst recht umstritten. Bereits zu Anfang unseres Jahrhunderts beschrieb Türk im strömenden Blut auftretende "Reizformen". Seither sind bei den verschiedensten Krankheiten und vereinzelt auch im Blut des Gesunden vorkommende besondere, mononukleäre Zellen beschrieben und entweder nach ihren morphologischen Kriterien und vermuteten Beziehungen zu anderen Zellen oder nach ihrer Ableitung von verschiedenen Stammzellen benannt worden. Daraus resultiert eine verwirrende Vielfalt von Bezeichnungen, von denen hier nur einige genannt seien: Reizform (Türk), lymphatische Plasmazelle (Moeschlin), Virocyt (Litwins und Leibowitz), andere Autoren bezeichnen diese Zelle als atypischen Lymphocyten oder als lymphatischen Monocyten. Es ist das Verdienst Klimas (1952), das Sub-

strat dieser "lymphatischen Reaktion" im peripheren Blut mit einer neuen Methode erforscht zu haben und ihrer funktionellen Bedeutung nachgegangen zu sein.

In den letzten Jahren ist die Frage nach der Stellung und Funktion der Lymphocyten vor allem in Zusammenhang mit dem Problem der Antikörperentstehung sehr in den Vordergrund wissenschaftlicher Forschung getreten. Die Behandlung der Infektionskrankheiten hat außerordentliche Fortschritte gemacht. Frühzeitiger Einsatz der Antibiotica kann ihren Verlauf mildern, aber auch ihr Bild verschleiern. Damit können die einzelnen Phasen der S c h i l l i n g s c h e n Leukocytenkurve gegeneinander verschoben werden. Eine Unterdrückung der akuten Kampfphase und Verlängerung der lymphocytären Reaktionsphase ist denkbar. Die seit Jahrzehnten ansteigenden absoluten Lymphocytenzahlen der Bevölkerung aller zivilisierten Gebiete bringt B e g e m a n n (1953) mit einer Änderung der Immunitätslage infolge vermehrten Kontaktes mit Krankheitserregern gegenüber früheren Zeiten in Verbindung. Daraus ist die steigende Bedeutung der Lymphocyten zu ersehen. Es ergibt sich dringlicher als je zuvor die Aufgabe, Reaktionen des lymphatischen Systems zu untersuchen und womöglich in den Dienst der Diagnostik zu stellen. Mit der von K l i m a und Mitarb. (1949) entwickelten Methode ist uns eine Möglichkeit zur Erfassung solcher Reaktionen in die Hand gegeben. Mit ihrer Hilfe hat S c h m e l z (1955) bereits systematische Untersuchungen an der II. Medizinischen Klinik der Universität München durchgeführt und ist zu dem Ergebnis gekommen, daß die Bestimmung des lymphatischen Reaktionsindex nach K l i m a (1952) im peripheren Blut zur Diagnostik chronischer Entzündungsherde zu verwenden ist. Die vorliegende Arbeit hat zur Aufgabe, die Untersuchungen fortzusetzen und, darauf aufbauend, die Frage weiterer Beziehungen vor allem zum humoralen Blutbild festzustellen, um Pathogenese und Aussagefähigkeit lymphatischer Reaktionen näher zu bestimmen und darüber hin-

aus nach ihrem teleologischen Prinzip zu suchen.

II. Theorien der Blutzellenentstehung

In seinen ersten Arbeiten über die Differenzierung der Blutzellen hat Ehrlich die Lymphocyten als Zellgruppe sui generis klar herausgestellt. Er gründete diese Anschauung auf das Fehlen von Cytoplasmagranula und mangelnde Bewegungsfähigkeit. In der Tatsache, daß Lymphocyten in großer Zahl außerhalb von Gefäßen in Entzündungsgebieten gefunden werden, sah er keineswegs eine Bestätigung dafür, daß sie aus der Blutbahn ausgewandert sein könnten (Ehrlich und Lazarus 1905). Lange Zeit hindurch wurde der Lymphocyt von vielen Forschern als primitive Stammform aller Blutzellen angesehen. Sie fanden im Knochenmark eine kleine Rundzelle, welche sie auf Grund morphologischer Ähnlichkeit mit dem Lymphocyten identifizierten. Namen wie Polyblast oder Hämoblast sollten seine Funktion kennzeichnen. Vertreter dieser unitarischen Lehre waren unter anderen Maximow (1909), Wolff (1902), v. Pappenheim und Ferrata (1910) deren Schule mit Autoren wie Bessis noch heute am Begriff eines Hämohistioblasten mit pluripotenten Fähigkeiten festhält.- Ehrlich dagegen verfocht weiterhin seine Lehre strenger Trennung der Systeme. Naegeli (1912) stützte sie durch Unterscheidung zweier Leukocytenarten und ihrer Stammformen, der Myelo- und Lymphoblasten, welche er genau beschrieb. Seine Ergebnisse erfuhren ihre Bestätigung durch die Anwendung der Oxydasereaktion nach Winckler (1907) und Schultze (1909). Sie fiel in den myeloischen Zellen positiv, in den lymphatischen negativ aus. Schridde (1907, 1913) war ein weiterer Verfechter

dieser dualistischen Lehre. Unter ihrem Druck sahen die Unitarier sich genötigt, ihrer Stammform den Namen lymphoide Zelle (M a x i m o w) zu geben und also nur noch von einer lymphocytenähnlichen Form zu sprechen; doch hielten sie fest an der These, daß der neutrophile Leukocyt eine hochdifferenzierte, der Lymphocyt aber eine weniger differenzierte Zellform darstellt, die alle Entwicklungsmöglichkeiten in sich birgt. Ich werde später darauf zurückkommen, daß diese Ansicht heute auf Grund experimenteller Ergebnisse erneut große Bedeutung erlangt hat.

Eine weitere Verfeinerung der dualistischen Lehre wurde dann vor allem von S c h i l l i n g (1912) vorgenommen. Er trennte von den beiden bekannten Zellarten eine dritte, die Monocyten, mit eigener Herkunft aus dem von A s c h h o f f und K i y o n o (1913, 1924) definierten "Retikuloendothelialen System" (RES). Diese beiden Autoren forderten ebenfalls die Anerkennung der Monocyten als eigenständige Zellen, welche dem RES entstammen. Damit war die Lehre des Trialismus aufgestellt. Sie wurde noch verschiedentlich modifiziert, um bestehende Unterschiede zu überbrücken.

Die Frage, ob der Lymphocyt - nach Auffassung der Unitarier - ein undifferenziertes, noch entwicklungs- und umwandlungsfähiges Element darstellt oder ob er als hochdifferenzierte Zelle, analog den übrigen reifen Blutzellen, am Ende einer Entwicklungsreihe steht, konnte bis heute nicht entschieden werden. Ihre Lösung wäre auch von Wichtigkeit für die Deutung der lymphatischen Reaktion. Hat sie wirklich reaktiven Charakter im Sinne K l i m a s, der seine lymphatischen Reaktionsformen durch Umwandlung hauptsächlich "reifer" Lymphocyten entstehen läßt als Antwort auf einen entzündungsbedingten Reiz, oder ist sie der sichtbare Ausdruck einer Anschwemmung unreifer lymphatischer Elemente aus den lymphatischen Organen in das periphere Blut und damit Zeichen erhöhter Aktivität dieser Organe? Diese

Ausschwemmung jugendlicher Vorstufen wäre zwar auch als Antwort auf Noxen und Entzündungsreiz aufzufassen; doch wären ihrem Charakter nach die überstürzte Bildung lymphatischer Zellen mit vorzeitigem Übertritt ins Blut einerseits und eine reaktive Umwandlung reifer Zellen andererseits grundsätzlich voneinander zu trennen.

III. Das lymphatische Gewebe

Definition

Das lymphatische Gewebe besteht aus einem retikulären, dem Mesenchym entstammenden Grundgerüst, in dessen Maschen wir Rundzellen verschiedener Größe finden, welche in der Mehrzahl lymphatischer Natur sind. Die Nomenklatur dieser lymphatischen Strukturen ist nicht einheitlich. A s c h o f f (1926) und E h r i c h (1929) haben ihm die Bezeichnung lymphoides Gewebe gegeben und es nach anatomischen Gesichtspunkten in drei Gruppen eingeteilt:

1.) Lymphoides Gewebe der Lymphknoten, zwischen zu- und abführenden Lymphgefäßen im Lymphstrom liegend.

2.) Subepithelial lokalisiertes lymphoides Gewebe in Respirations-, Digestions- und Urogenitaltrakt mit nur efferenten Lymphbahnen, welche die Lymphe von "Außenflächen" des Körpers ins Innere des Organismus leiten.

3.) Lymphoides Gewebe in Milz und Knochenmark ohne Anschluß an Lymphgefäße, aber im Blutstrom gelegen.

Darüber hinaus weisen Y o f f e y und C o u r t i c e (1956) u.a. auf das ubiquitäre Vorkommen ungeformten lymphoiden Gewebes hin. In Hinsicht auf sein Strukturprinzip wird es von M a r s c h a l l (1956) retikuläres Gewebe genannt. Nach Ansicht M a s s h o f f s (1960) ist die-

ser Begriff zu allgemein gehalten. Er schließt sich der bereits 1925 gegebenen Bezeichnung "lymphoretikuläres Gewebe" von K o h n an. K o h n ging davon aus, daß dieses Gewebe schon bei seinem ersten Auftreten aus "reich verzweigten zusammenhängenden Zellen" einerseits und "fortsatzlosen rund gestalteten Mesenchymabkömmlingen" andererseits besteht, welche eng miteinander verbunden sind. "Der Begriff lymphoretikulär erscheint im Übrigen auch deshalb zweckmäßig, weil er auf verwandtschaftliche Beziehungen zum historetikulären und damit zum aktiven Mesenchym im weiteren Sinne hinweist, andererseits auch die Tatsache eines spezialisierten Mesenchyms und die ihm zukommende Eigenständigkeit unterstreicht." (M a s s h o f f 1960). Mit dieser Definition soll auf eine große zellbildende Kapazität und Plastizität des Systems hingewiesen werden.

Die Lymphopoese

Eine wesentliche Aufgabe des lymphatischen Parenchyms ist es, Lymphocyten zu bilden. Es weist Spezialstrukturen auf in Form der sogenannten Primärknötchen, herdförmigen Anhäufungen kleiner Lymphocyten mit zentraler Arteriole, und der Sekundärknötchen, in denen größere, cytoplasmareichere Zellen mit locker struktuierten Kernen anzutreffen sind. In den Sekundärknötchen sah F l e m m i n g (1885) die Bildungsstätte der Lymphocyten und gab ihnen den Namen Keimzentren. Heute zweifelt niemand mehr daran, daß die Lymphocyten auch außerhalb der Sekundärknötchen im Lymphknoten entstehen.

Die Mehrzahl der Hämatologen neigt zu der Ansicht, daß die großen Lymphocyten Vorstufen der kleinen sind. Dabei soll unter normalen Bedingungen die Neubildung von Lymphoblasten, großen und mittleren Lymphocyten her durch Mitose erfolgen. G o w a n s (1959) hat Mitosen bei einem Teil

der großen und mittleren Lymphocyten in gefärbten Lymphausstrichen beobachtet, dagegen keinen Beweis dafür gefunden, daß die kleinen Lymphocyten sich teilen. Cytologische Untersuchungen am Lymphknoten lassen eine Reifungsreihe in der Richtung von großen zu kleinen Lymphocyten ebenfalls vermuten. (S u n d b e r g 1947 u.a.) Die genaue Lokalisation der Lymphopoese in Lymphknoten und Milz war aber bis heute umstritten. Auf Grund neuester Forschungen kommt G r u n d m a n n (1958) zu überraschenden Ergebnissen. Er weist an jungen Ratten nach, daß in den Zentren der Sekundärfollikel den kleinen Lymphocyten mindestens fünf Zellformen vorgeschaltet sind. Diese sollen sich in Analogie zu den Reifungsreihen der Erythro- und Granulopoese auseinander entwickeln und von einer undifferenzierten Retikulumzelle abstammen. Bei Differentialzählung der Follikelzellen zeigte sich, daß jeder Zelltyp in zwei Größenklassen vorkam, die nahezu im Verhältnis 2:1 standen. Die größte Zellform war die seltenste, die kleinste die häufigste. Die "gleichsinnige schrittweise Verwandlung des Zellbildes und die stufenweise Halbierung des Kernvolumens" mit Chromatinverdichtung lassen ihn nicht mehr zweifeln an der Existenz einer Reifungsreihe, deren Beginn er in eine noch wenig differenzierte, basophile Stammzelle verlegt.

In weiteren Arbeiten (1959, 1960) findet er beim Menschen eine ähnliche Reihe an den Sinus der roten Milzpulpa und der Lymphknotenmarkstränge. Die Zellen sollen im Ganzen stärker basophil sein als die in den Sekundärfollikeln. Die großen basophilen Zellen lassen sich direkt aus den Retikulumzellen ableiten. Die beiden Arten kleiner Lymphocyten als Endprodukte dieser zwei verschiedenen Reifungsreihen lassen sich morphologisch voneinander unterscheiden: Die sogenannten Follikelformen haben als Kriterium einen relativ großen Nukleolus, die Sinuslymphocyten mehrere kleine Kernkörperchen.

Andere zahlreiche Untersuchungen haben zu ähnlichen Befunden geführt. (Moeschlin 1941, 1946, Sundberg 1947, Heckner und Mitarb. 1954, Lennert 1957, Lennert und Remmele 1958, Sainte Marie et Leblond 1958). Übereinstimmend wird von der Entstehung der Lymphocyten an zwei verschiedenen Orten des lymphatischen Parenchyms berichtet: den Keimzentren und der lymphatischen Pulpa. Dabei sollen nach Ansicht Rohrs (1960) unter physiologischen Verhältnissen sich mittlere und kleine Lymphocyten vor allem in der Pulpa entwickeln und erst bei stärkerer Beanspruchung die Keimzentren lymphopoetisch aktiv werden. Die Keimzentren entfalten demnach ihre lymphopoetische Tätigkeit vor allem unter pathologischen Bedingungen. Damit nähert er sich wieder der alten Auffassung Hellmanns (1920), der die Sekundärknötchen als Zentren einer Reaktion auf schädliche Substanzen betrachtete und dieser Auffassung Ausdruck verlieh in der Bezeichnung Reaktionszentren. Er gründete seine Anschauung auf die Tatsache, daß beim Neugeborenen trotz lebhafter Lymphocytenbildung keine Sekundärknötchen nachweisbar sind, sondern erst beim Säugling, der seinen ersten Infekt durchgemacht hat, analog dem Auftreten der Plasmazellen.

Viele Autoren schlossen sich Hellmanns Meinung an und deuteten die großen Zellen, welche sie in den Zentren fanden, nicht mehr als jugendliche Vorstufen der Lymphocyten, sondern als Reaktionsformen (Downy und Weidenreich 1912, Maximow 1927, von Pappenheim 1919 u.a.), die durch Umwandlung von Lymphocyten entstehen können. Danach sollten also die Sekundärfollikel mit der Lymphopoese überhaupt nichts zu tun haben. In neuerer Zeit lehnt Tischendorf (1957) ebenfalls die Verantwortlichkeit der großen Keimzentrumszellen für die Lymphopoese ab und sieht in ihnen ein Zellsystem, welches ausschließlich in Beziehung zur Infektabwehr steht. Schon Aschoff schrieb den Sekundärfollikeln eine entgiftende

Funktion zu, bestritt aber nicht, daß sie daneben lymphopoetische Potenz besitzen. Da heute dem Lymphocyten allgemein eine Beteiligung an Abwehrvorgängen zugeschrieben wird, braucht eine Funktion die andere nicht unbedingt auszuschließen. Das Problem soll später besprochen werden.

Zunächst seien die heutigen Vorstellungen über die Lymphopoese mitgeteilt. Rohr (1960) hat die Ergebnisse zusammengefaßt. Seine Darstellung fußt auf Arbeiten der japanischen Schule (Amano 1956, Unno 1953, Unno und Mitarb. 1954,) von Lennert und Remmele (1958), Sainte Marie und Leblond (1958), Sundberg (1947, 1955) u.a.: Durch heteroplastische Teilung entsteht aus dem lymphatischen Retikulum eine lymphatische Jugendform, die nicht phagocytiert und deshalb nicht mehr zum Retikulum im engeren Sinne gerechnet wird. Analoge Benennungen für diese Zelle sind: große lymphatische Retikulumzelle (Moeschlin 1946, Begemann 1953), Keimzentrumszelle (Moeschlin 1946), junge Rundzelle (Stahel 1939), Adenoblast (Sandkühler 1949), Germinoblast (Lennert 1958), Lymphogonie (Amano, Unno u. Mitarb., s.o.).

Die Lymphogonie ist die sich selbst regenerierende Stammzelle und wird von Rohr (1960) als lymphatische Parenchymzelle bezeichnet, weil sie nur in einer Richtung, nämlich lymphopoetisch, tätig ist und keine Polyvalenz mehr besitzt wie eine undifferenzierte Mesenchymzelle. Sie teilt sich hemi-homoplastisch, d.h. die eine Tochterzelle wird wieder zur Lymphogonie, die andere liefert durch Reifeteilungen Lymphoblasten, diese große Lymphocyten, aus ihnen wiederum werden mittlere und kleine Lymphocyten. Wichtig ist es, daß unter pathologischen Bedingungen aus den Lymphogonien neben den normalen lymphocytären Formen plasmazellähnliche und monocytenartige Zellen hervorgehen und ins Blut ausgeschwemmt werden können. Durch seine an Milzpunktaten

gewonnenen Ergebnisse kommt M o e s c h l i n (1941, 1946) ebenfalls zu dem Schluß, daß die von ihm als lymphatische Plasmazellen, lymphatische Monocyten und lymphoide Monoblasten beschriebenen Zellen neben den normalen Lymphocyten und ihren Vorstufen von seiner "Keimzentrumszelle" abstammen. Die der Lymphogonie vorgeschaltete Retikulumzelle soll nur in Notfallsituationen lymphopoetisch tätig sein in Analogie zu einer bei stärkster Beanspruchung der Erythropoese erythroblastisch tätigen Retikulumzelle im Knochenmark. Die physiologische Regeneration wird danach von den Lymphogonien allein gewährleistet, die Retikulumzelle ist als Reservezelle aufzufassen. G r a n b o u l a n (1960) weist in elektronenmikroskopischen Studien an normalen Lymphknoten verschiedener Tierspezies und des Menschen ebenfalls eine fortlaufende Entwicklungsreihe von der fixen Retikulumzelle bis zum kleinen Lymphocyten nach. Die Lokalisation dieses Vorganges innerhalb des lymphatischen Parenchyms wird nicht angegeben. Die einzelnen Stufen sind: fixe Retikulumzelle, freie Retikulumzelle, Übergangsform - welche T a n a k a s (1959) und A m a n o s (1956) Lymphogonie zu entsprechen scheint -, Lymphoblast, großer Lymphocyt, kleiner Lymphocyt. Hier wird allerdings die heteroplastische Lymphocytopoese aus Retikulumzellen auch unter normalen Verhältnissen vertreten. Mitosen wurden ziemlich häufig in den großen Lymphocyten gefunden, in den kleinen konnten keine nachgewiesen werden.

Über Art und Lokalisation der Lymphocytenbildung besteht dank der oben angeführten experimentellen Untersuchungen eine ziemlich klare Vorstellung. Es bleibt nur die Frage offen, ob die heteroplastische Lymphopoese auch unter normalen Verhältnissen stattfindet.

Lebensweg der Lymphocyten

(Täglicher Ausstoß und Umsatz von Lymphocyten, Lebensdauer der Lymphocyten, Theorie eines geschlossenen Lymphocytenkreislaufes)

Mit dem Ausmaß der Lymphocytenbildung und der Lebensdauer der Lymphocyten beschäftigen sich zahlreiche Forscher. Y o f f e y und C o u r t i c e (1956) unterscheiden:

1.) Periphere Lymphe, welche noch keinen Lymphknoten passiert hat. Sie enthält in der Regel wenig Zellen. Differentialzählungen liegen kaum vor.

2.) Intermediäre Lymphe, welche bereits lymphatisches Gewebe durchströmt, aber noch weiteres zu passieren hat. Sie hat sechs bis zehn mal größeren Gehalt an Zellen als die periphere Lymphe. Die Differenzierung ist auch hier nicht bekannt.

3.) Zentrale Lymphe, welche nach Passage der Lymphknoten sich ins Blut ergießt. Sie weist den größten Zellgehalt auf, unter normalen Umständen ganz überwiegend aus kleinen Lymphocyten zusammengesetzt. Bis zu etwa fünf Prozent große Mononukleäre, beschrieben als Makrophagen (nach Farbstoffverabreichung, K i y o n o (1914), S i m p s o n (1921, 1922) und als blastenartige Zellen (B i e r m a n (1953), R e i n h a r d t und J o f f e y (1955) wurden verschiedentlich beobachtet. G o w a n s (1959) konnte in Frischpräparaten solche Zellen (mit stark basophilem Cytoplasma) auf Grund ihrer charakteristischen Fortbewegungsart als Angehörige der lymphatischen Reihe identifizieren. Zuweilen wurden Mitosen beobachtet. Diese Mitteilungen sind bedeutungsvoll für die Beurteilung von Gewebskulturen, welche aus Lymphe des Ductus thoracicus zur Klärung der Frage nach der Umwandlungsfähigkeit der Lymphocyten gezüchtet wurden. Darüber wird später berichtet.

Durch den Ductus thoracicus gelangen täglich große Mengen Lymphocyten in das Blut. Ableitung der Thoraciuslymphe durch eine Kanüle und Zählung ihrer Zellen haben das im Tierversuch gezeigt (M a n n u. H i g g i n s (1950)). Experimentell und durch Berechnungen wurde ihr Quantum näher bestimmt. Danach ist der Zustrom so groß, daß er die Gesamtmenge der zu irgendeiner Zeit im Blut befindlichen Lymphocyten bei Versuchstieren bis 10 mal, beim Menschen ungefähr einmal pro die ersetzt (Zusammenfassung bei J o f f e y u. C o u r t i c e (1956)). Offenbar halten sich die Lymphocyten bei den ver-

schiedenen Tierspezies zwischen zwei und mehreren Stunden, beim Menschen ungefähr einen Tag im Blut auf. Mehrere Möglichkeiten kommen zur Erklärung dieses Phänomens in Betracht, als erste die Annahme, daß die Lebensspanne der Lymphocyten sehr kurz ist. Zur Bestimmung der Lebensdauer von Lymphocyten wurden verschiedene Versuche durchgeführt. O t t e s e n (1954) vermutete aus der Analyse seiner Ergebnisse das Vorhandensein zweier Lymphocytenpopulationen mit einer Lebensdauer von 2 bis 3 Tagen (20% der Lymphocyten) und 100 - 200 Tagen (die übrigen 80%). F i c h t e l i u s (1954) stellte unter ähnlichen Bedingungen am Kaninchen durchschnittliche Lebenszeiten von 4 - 5 und 15 Tagen fest, H a m i l t o n (1955/1957) in analogen Experimenten an Kranken mit Lymphadenose 85 und 300 Tage Lebensdauer für die pathologischen Zellen. Es kann vermutet werden, daß die kurzlebigen Lymphocyten mit den großen und die langlebigen mit den kleinen identisch sind. Doch fehlt jeglicher Beweis. Es sei hier an die Sinus- und Follikellymphocyten G r u n d m a n n s (1960) und an die Vermutung anderer Autoren, daß zwei Gruppen existieren, erinnert.

Wenn auch aus den Resultaten nicht die genaue Lebensdauer der Lymphocyten zu ersehen ist, so weisen sie doch übereinstimmend auf eine längere als die zur Erklärung des täglichen Ersatzfaktors nötige Lebensspanne hin. Es kann demnach der tägliche Zustrom aus dem Ductus thoracicus nicht allein auf Neubildung beruhen.

Als zweite Erklärungsmöglichkeit kommt ein geschlossener Kreislauf der Lymphocyten in Betracht. Danach müßten die Zellen aus der Blutbahn in die Gewebe auswandern und über Lymphgefäße und Lymphknoten in das Blut zurückkehren. Die Lymphocyten hätten nur eine kurze Verweildauer im Blut, die streng von ihrer Gesamtlebenszeit zu trennen ist. Diese Theorie wurde bereits von S j ö v a l l (1936) aufgestellt. Er beobachtete nämlich am Kaninchen, daß wiederholte

Aderlässe die Lymphocytenzahl im Blute verminderten und schließlich auf einem niedrigen Niveau hielten. Dabei konnte er histologisch keine gesteigerte Lymphopoese feststellen, sondern Atrophie der Lymphknoten. Als Erklärung kam für ihn nur Zirkulation langlebiger Lymphocyten in Betracht. G o w a n s (1959) hat die These vom geschlossenen Lymphkreislauf mehrfach experimentell untermauert. Er konnte den bei mehrtägiger Drainage des Ductus thoracicus zu beobachtenden Abfall der Blutlymphocyten durch Reinfusion der abgeleiteten Lymphe verhindern. Weiterhin transfundierte er Ratten Lymphocyten, die er aus dem Thoracicus jeweils eines Geschwistertieres gewonnen hatte, in das Venenblut und konnte bei den Empfängertieren einen bis zu 80% erhöhten Ausstoß von Zellen aus dem Ductus thoracicus konstatieren. Er bewies, daß diese Zellvermehrung nicht auf erhöhte Neubildung von Lymphocyten in der Empfängerratte zurückgeführt werden konnte. Spätere Experimente an Ratten zeigten, daß nach Gabe von tritium-markiertem Thymidin nur ein geringer Prozentsatz der durch eine Thoracicuskanüle abgeleiteten Lymphocyten markiert waren, und daß auch im lymphatischen Gewebe kein Depot markierter Lymphocyten zu entdecken war. Würde der tägliche Zellersatzfaktor durch Neubildung gestellt, so hätte eine große Anzahl von Lymphocyten markiert sein müssen. Die geringe Neubildungsrate wurde gleichzeitig als Beweis für die lange Lebensdauer der Lymphocyten angesehen. Die Resultate machen nach Ansicht G o w a n s (1959) den Kreislauf der kleinen Lymphocyten sehr wahrscheinlich. Dabei ist der Weg, den die Lymphocyten nehmen, nicht genau bekannt, führt aber wohl über die Lymphknoten, die vielleicht als Lymphocytenspeicher dienen könnten.

G r u n d m a n n (1960) neigt der Vorstellung eines Kreislaufes sehr zu und sieht dabei die Lymphocyten als "fakultative Blutzellen" an, die aus den lymphatischen Organen vorübergehend, wenn auch in stets konstanter Zahl, in den Blutstrom eingeschwemmt werden, um ihn bald wieder

zu verlassen. Diese Verhältnisse läßt er besonders bei durch chronische Entzündung gesteigertem Lymphocytenumsatz gelten, wobei der Blutlymphocytenspiegel in der Regel nicht erhöht ist. Er weist ausdrücklich darauf hin, daß die Zahl der im Blut kreisenden Lymphocyten kein Maß für die lymphopoetische Aktivität ist. (An eine qualitative Änderung des Lymphocytenbildes als Ausdruck der gesteigerten lymphopoetischen Funktion muß hier wieder gedacht werden.)

J o f f e y u. C o u r t i c e (1956) stehen der Theorie von der Rezirkulation in großem Umfang mit Skepsis gegenüber. Sie und ihre Mitarbeiter bewiesen in Bilanzversuchen, daß aus der abgeleiteten Lymphe wesentlich mehr Lymphocyten gesammelt werden konnten als aus dem Blut im gleichen Zeitraum verschwanden. Sie lassen lediglich einen kleinen Kreislauf gelten; die wenigen, in der peripheren Lymphe auffindbaren Zellen, welche aus den Gewebsspalten stammen, sollen rezirkulieren, die übrigen, die den Hauptteil ausmachen, aber als Neubildungen dem lymphatischen Gewebe entstammen. Für die der Neubildung entsprechende Proliferation des lymphatischen Parenchyms werden mehrere Beweise angeführt. Dagegen betont B r a u n s t e i n e r (1959), daß der Mitoseindex zur Erklärung des hohen Zellersatzfaktors viel zu niedrig sei.

Wie die Verhältnisse wirklich liegen, müssen weitere Untersuchungen klären, vor allem genaue Bestimmung der Mitoserate unter normalen und pathologischen Bedingungen und unter Berücksichtigung experimentell bedingter Stress- und Erschöpfungszustände. Hat doch R o u s (1908) bereits gezeigt, daß Nahrungsmangel die Lymphopoese herabsetzt. Diese Tatsache ist wichtig: in vielen Versuchsanordnungen, vor allem G o w a n s und seiner Mitarbeiter, mußte die Ableitung großer Mengen Lymphe einen erheblichen Eiweiß- und Mineralverlust hervorrufen; dadurch kann eine verminderte lymphatische Aktivität vielleicht erklärt werden.

Wenn der Lymphocytenkreislauf nicht existiert, muß die dem täglichen Zustrom entsprechende Menge von Lymphocyten das Blut verlassen, da ja die Anzahl im Blute gleich bleibt. Was geschieht mit ihnen?

B u n t i n g und H o u s t o n (1921) dachten an eine Ausscheidung großer Mengen von Lymphocyten ins Darmlumen, eine Vermutung, für deren Bestätigung keine überzeugenden Beweise vorliegen.

Eine andere Vorstellung entwickelten A n d r e w und A n d r e w (1949): Ausgehend von ihrem Eindruck, daß die Mitoserate der Epidermiszellen viel zu niedrig sei, um die Regeneration der Haut zu gewährleisten, schlossen sie aus ihren histologischen Studien auf die Umwandlung von Lymphocyten in Epidermiszellen. A n d r e a s e n (1952) sah nur Untergang von Lymphocyten in der Epidermis.

T r o w e l l (1957) stellte die Theorie auf, daß die Lymphocyten absterben und zur Bildung neuer verwendet werden. Er stützte sich auf Beobachtungen, die er bei der Züchtung von Lymphknotengewebe der Ratte in synthetischem Medium machte: Nach einigen Tagen sah er, wie aus Retikulumzellen, welche Reste phagocytierter kleiner Lymphocyten enthielten, bereits neue Lymphocyten entstanden. Außerdem zeigten diese Befunde direkte Herkunft von Lymphocyten aus Retikulumzellen. Es müssen jedoch die unphysiologischen Bedingungen derartiger Versuche in vitro bedacht werden. Auf die Problematik der heteroplastischen Lymphopoese wurde hingewiesen.

Keine dieser Hypothesen bildet eine befriedigende Erklärung für das Verschwinden der Lymphocyten aus dem Blut. Nehmen wir daher die Existenz des Lymphocytenkreislaufes an. In diesem Fall verbringen die Lymphocyten nur jeweils kurze Zeit im Blutstrom, die übrige aber außerhalb der Gefäße, in den Gewebsspalten und vielleicht auch in den Lymphknoten. Welche Aufgaben haben sie extravasal zu erfüllen? Die Möglichkeiten sollen im nächsten Kapitel besprochen werden.

Problem der Umwandlungsfähigkeit von Lymphocyten

(Ergebnisse von Züchtungs- und Kulturversuchen)

Nach Ehrlichs Definition der Lymphocyten als eigenständige Zellgruppe ohne Bewegungsfähigkeit wurde ihnen von vielen Hämatologen eine rein statische Rolle im Blut zuerkannt und ihre Emigration aus der Blutbahn in Entzündungsgebiete als unmöglich angesehen. Maßgebend für diese Beurteilung war einzig die Betrachtung gefärbter Blutausstriche, also starrer Bilder. Maximow erkannte die Gefahr, die in der Vernachlässigung dynamischer Beobachtung lag, und bezeichnete den Blutausstrich als "das Ende der Hämatologie". (zit. nach Braunsteiner (1958).) Viele Pathologen haben eine so einseitig orientierte Forschung abgelehnt und funktionelle Erwägungen mehr in den Vordergrund gestellt. So nahmen sie an, daß die bei chronischer Entzündung nachweisbaren Rundzellinfiltrate aus Lymphocyten hervorgegangen waren. Die Beweglichkeit der Lymphocyten war ja längst bewiesen. Metschnikoff (1887, 1888) schrieb den Leukocyten eine Abwehrfunktion zu und konnte beobachten, wie bei tuberkulösen Entzündungen Lymphocyten aus den Blutgefäßen auswanderten und sich im Gewebe in große Zellen umwandelten, aus welchen dann Makrophagen und Epitheloidzellen entstanden. Seit den Originalarbeiten Metschnikoffs ist eine Reihe von experimentellen Ergebnissen veröffentlicht worden, die diese ersten Beobachtungen bestätigen oder widerlegen. Die außerordentlich umfangreiche Literatur kann in der vorliegenden Arbeit nicht besprochen werden, sie ist bei Rebuck u. Crowley (1955), Yoffey u. Countice (1956) und Borchers (1960) ausführlich dargestellt. Ich muß mich auf wenige zur Klärung der Umwandlung vorgenommene Versuche beschränken.

Bloom (1927/28) vertrat auf Grund seiner Kulturversuche zunächst die Umwandlung von kleinen Lymphocyten in Fibroblasten, später ihre Umformung in Granulocyten

(B l o o m 1937). M a x i m o w (1927) hatte ausgedehnte Studien an Blutkulturen durchgeführt und beobachtet, daß die Lymphocyten nach Durchlaufen eines monocytoiden Stadiums zu Polyblasten (Makrophagen) und Fibroblasten werden. S e e m a n n (1930) und R e b u c k (1947) haben den Vorgang der Umwandlung von Lymphocyten in phagocytierende, große mononukleäre Zellen in Entzündungsarealen ausführlich beschrieben. S e e m a n n hob allerdings hervor, daß nur ein besonderer Zelltyp dieser Umwandlung fähig ist, morphologisch gekennzeichnet durch einen gebuchteten, locker strukturierten Kern und zahlreiche, mit Neutralrot färbbare Cytoplasmagranula, funktionell durch Phagocytose. Dadurch von den gleichgroßen Lymphocyten unterschieden und den Monocyten ähnelnd, bezeichnete er sie als "Monocytoide". G r u n d m a n n (1959, 1960) sieht viele Gemeinsamkeiten zwischen diesen Zellen und seinen Sinuslymphocyten und möchte die von ihm in experimentell beeinflußten Lymphknoten vielfach gleichsinnig gefundene Reaktion von Sinuslymphocyten und Plasmazellen durch eventuelle Phagocytose-Fähigkeit der Sinuslymphocyten verständlich machen. Dabei stützt er sich auf die Arbeitshypothese E h r i c h s (1955), wonach der Antikörperbildung in jugendlichen Plasmazellen Phagocytose und Aufarbeitung des Antigens in Makrophagen vorangeht. Allerdings hat er die Phagocytosefähigkeit der Sinuslymphocyten und damit ihre Identität mit den "Monocytoiden" noch nicht nachweisen können. B e r m a n (1942) benutzte die Bewegungsform zur Identifikation der in seinen Kulturen sich umformenden Zellen. Während der Umwandlung zeigten diese eine fortschreitende Veränderung der Bewegung und Pseudopodienbildung von der für Lymphocyten typischen "polaren" zur nicht-polaren Bewegungsform, wie sie üblicherweise als charakteristisch für Monocyten angesehen wird. (B o r c h e r s 1960) Eine neue Züchtungsmethode führten R e b u c k u. C r o w l e y (1955) ein. Sie pflanzten Deckgläser in die Bauchhaut von Versuchstieren ein und konnten so in vivo die Zellen beobachten, welche auf die Gläser auswanderten. Sie bestätigten dabei ihren Übergang in

Histiocyten. B r a u n s t e i n e r u. Mitarb. (1958) haben diese Methode weiter ausgebaut und erzielten ähnliche Ergebnisse. Sie sahen sogar Riesenzellen und zogen ihre Entstehung aus den umgeformten Lymphocyten durch amitotische Teilung in Erwägung (Mitosen wurden nie beobachtet). Außerdem konnten diese Zellen die "Allergie vom verzögerten Typ", von welcher noch die Rede sein wird, ebenso übertragen wie die Lymphocyten. Die Fähigkeit der Übertragung dieser speziellen Form der Allergie wurde bisher nur bei Lymphocyten beobachtet - eine Stütze für die These des hämatogenen Ursprungs der neu entstandenen Zellen. Das einzige Gegenargument, nämlich die Abstammung der fraglichen Zellen von fixen Gewebselementen, glauben B r a u n s t e i n e r u. Mitarb. (1958) genügend widerlegen zu können mit der fehlenden Mitosetätigkeit, welche nur durch Immigration der Zellen erklärt werden kann, von denen die neugebildeten Formen ausgegangen sind.

Interessante Mitteilungen liegen von H u l l i g e r (1956) vor. Sie sind das Ergebnis vergleichender Züchtung von Leukocyten des Blutes und der Thoracicuslymphe in vitro. Beide Ausgangsmaterialien enthielten die gleichen mononukleären Zellen, aber zu verschiedenen Anteilen. Durch Anreicherung wurden Zellkonzentrate gewonnen. Das Konzentrat des Blutes enthielt 12% große Mononukleäre (Monocyten und große Lymphocyten), die Lymphe 4%. In den Kulturen der Blutleukocyten bildete sich nach 5 - 7 Tagen in sehr vielen Fällen ein proliferierendes fibrocytäres Gewebe; in den Lymphkulturen entstanden nur in Ausnahmefällen solche Zellverbände, die Mehrzahl der Zellen starb ab, nur wenige wandelten sich zu Makrophagen und Riesenzellen um. Diese Zahl entsprach in etwa dem Prozentsatz der großen Mononukleären im Ausgangsmaterial. H u l l i g e r gelangt zu dem Schluß, daß die großen Mononukleären allein der Umwandlung fähig sind, nicht aber die kleinen und mittleren Lymphocyten; wären diese für die Bildung des fibrocytären Gewebes verantwortlich, so hätte

das Konzentrat aus Thoracicus-Lymphe ein besseres Züchtungsresultat liefern müssen als das des Blutes. Bemerkenswert sind auch Beobachtungen von B e r m a n u. S t u l b e r g (1958): Bei der Züchtung von Blutzellen verschiedener Personen erhielten sie in einem Falle besondere, stabile epithelähnliche Zellkolonien, in denen Merkmale der Malignität erkennbar waren, und zwar starke Zellpolymorphie, hohe Mitoserate, Kern- und Mitoseatypien. Als Ursache dieses atypischen Ergebnisses konnten sie herausfinden, daß der gesunden weiblichen Versuchsperson, von welcher das Blut stammte, vor der Entnahme aus anderen Gründen Oestrogene appliziert worden waren. Danach legten sie systematisch Blutkulturen von gesunden, jungen Frauen an, denen zuvor oestrogene Substanzen verabreicht worden waren, und erhielten die gleichen Zellgenerationen. O s g o o d u. B r o o k e (1955) hatten an Blutkulturen eines Patienten mit Monocytenleukämie schon nachgewiesen, daß die Entwicklung stabiler Zellverbände nicht an das Vorhandensein fixer Bindegewebszellen im Ausgangsmaterial gebunden war. Die Suche nach der Herkunft der von B e r m a n u. Mitarb. (1958) gezüchteten atypischen Zellen ergab, daß sie mit großer Wahrscheinlichkeit von den Lymphocyten abstammten, jedoch war die Beteiligung der Monocyten an ihrer Bildung nicht auszuschließen. Wichtig ist die Tatsache, daß die Zellen mit Charakteristika der Malignität aus normalem Blut gezüchtet werden konnten, allerdings nur nach Oestrogenverabreichung an die Versuchspersonen vor Blutentnahme oder nach Zugabe von Oestrogenen zum Nährmedium. Die Ergebnisse können also nicht ohne Weiteres auf normale Verhältnisse übertragen werden. Es erscheint zu früh, aus diesen Resultaten bindende Schlüsse über die Bildung granulomatösen Gewebes aus Lymphocyten zu ziehen. Sie müssen weiter verfolgt werden. Nach übereinstimmenden Mitteilungen scheinen die kleinen Lymphocyten an der Proliferation nicht beteiligt zu sein.

Y o f f e y u. C o u r t i c e (1956) greifen in letzter Zeit auf die unitarische Lehre von P a p p e n h e i m s u. M a x i m o w s zurück und vertreten erneut die Auffassung, daß Lymphocyten sich im Knochenmark ansiedeln und dort erythro- und myelopoetisch tätig sind. Sie fanden in ausführlichen Bilanzversuchen an Meerschweinchen große Mengen von Lymphocyten im Knochenmark, die quantitativ etwa den aus dem lymphatischen System zugeführten, nach ihrer Ansicht neu gebildeten Lymphocyten entsprachen. An Hand beobachteter Übergangsformen glauben sie an die Transformation von Lymphocyten in Erythro- und Myeloblasten und sehen in dieser Funktion der Lymphocyten einen Grund für ihre hohe Neubildungsrate. Jedoch vertritt Y o f f e y seine Theorien nicht für alle Tierarten und vor allem nicht für den erwachsenen Menschen. Viele Experimente, die Y o f f e y s Theorie unterstützen könnten, sind allerdings unter Ausnahmebedingungen angestellt worden (B r a u n s t e i n e r 1959).

G o w a n s (1959) fordert als entscheidenden Beweis für die Umwandlung von Lymphocyten in andere Zellen fortlaufende photographische Registrierung der Umformung an einem einzelnen lebenden Lymphocyten. Dieser Lymphocyt müßte nicht nur Veränderungen seiner Morphologie zeigen, sondern auch seiner funktionellen Eigenschaften. Wenn z.B. ein Lymphocyt zum Makrophagen wird, müßte Erwerb der Phagocytosefähigkeit, welche seiner Ursprungszelle, dem Lymphocyten, fehlt, demonstriert werden. G o w a n s hält es für unmöglich, in einer gemischten Population von Zellen diese Umwandlung nachzuweisen, morphologische Kriterien allein sieht er als unzureichend für die Identifizierung von Zellen in derartigen Versuchen an. Nach seiner Ansicht ist der Übergang eines kleinen Lymphocyten in einen anderen Zelltyp nie eindeutig bewiesen worden. Den großen und mittleren Lymphocyten gesteht er die Umwandlungsfähigkeit eher zu, da sie sich teilen und teilweise Merkmale

aufweisen, welche die Morphologen primitiven Zellen zuerkennen. Auch B r a u n s t e i n e r (1959) lehnt, wie bereits angedeutet, die Übertragung der experimentellen Ergebnisse auf den erwachsenen Menschen ab, nicht zuletzt deshalb, weil die Untersuchungen nur unter extremen Bedingungen durchgeführt werden können. Trotzdem erwägt er die Möglichkeit, ob in bestimmten Entwicklungsstadien und unter Notständen des Organismus ein unitarisches Konzept der Blutbildung nicht am ehesten mit den Tatsachen übereinstimmt, und ob in diesem Konzept der so "eigenschaftslose" Lymphocyt nicht doch die Reserve darstellt, aus der sich das blutbildende Retikulum erneuert. Monophyletische und polyphyletische Konzepte sind vielleicht nicht so sehr Gegensätze, sondern mehr als Ergänzung aufzufassen (B r a u n s t e i n e r 1959). Ähnlich sprechen sich andere Autoren aus:"Die Hypothese, welche am besten mit allen vorgebrachten Tatsachen übereinstimmt, ist folgende: der kleine Lymphocyt ist die spezialisierte Form einer primitiven Mesenchymzelle in einem ruhenden, inaktiven Stadium und zum Zwecke guter Beweglichkeit und leichten Transportes durch den Blutstrom reduziert auf ihre kleinstmögliche Größe. Als Antwort auf Stimuli, deren Natur bis heute unbekannt ist, kann er in ein aktives Stadium zurückkehren und sich in andere Zelltypen umwandeln" (Y o f f e y u. C o u r t i c e 1956).

G r a n b o u l a n (1960) glaubt, mit seinen durch eingehende elektronenmikroskopische Studien am Lymphocyten gewonnenen Ergebnissen den ersten Teil der Hypothese Y o f f e y s unterstützen zu können. Dafür spricht die große Kern-Plasma-Relation der Lymphocyten. Infolgedessen erscheint der Lymphocyt als eine Zelle, welche zu einem großen Teil aus Desoxyribonukleinsäuren besteht. Sie behält auch fast immer ihren Nukleolus. Weiterhin führt er die fehlende Differenzierung (Spezialisierung) des Cytoplasmas an. Diese Charakteristika sind mehr als Zeichen der Unreife von Zellen aufzu-

fassen als ihrer Alterung. Hinzuzufügen ist, daß das Lymphocytencytoplasma viele verstreute Ribonukleinsäuregranula enthält und Ergastoplasmalamellen, die spezifischen Strukturen proteinsezernierender Zellen, fehlen, und daß diese Eigenschaften gewöhnlich in sehr jungen, undifferenzierten Zellen zu finden sind. G r a n b o u l a n (1960) weist allerdings ausdrücklich darauf hin, daß nach seinen Untersuchungen über den Übergang von Lymphocyten in andere Zellen nichts ausgesagt werden kann, weil seine Studien nur an Hand statischer Bilder durchgeführt wurden. Daher kann er den zweiten Punkt der Y o f f e y s c h e n Hypothese weder bestätigen noch bestreiten.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die alte Ansicht, der Lymphocyt sei ein ausdifferenziertes Element, heute von der Mehrzahl der Hämatologen nicht mehr geteilt wird. Obgleich die Kulturversuche viele neue Aspekte bringen, kann über den Lebensweg, die Bestimmung und damit die Funktion des Lymphocyten im Organismus unter physiologischen Verhältnissen keine gültige Aussage gemacht werden.

IV. Theorien über die Bildung spezifischer Antikörper und Stellung der Lymphocyten im Prozeß der Antikörperbildung

Schon früh wurde festgestellt, daß phagocytierende Zellen des Retikuloendothelialen Systems (RES) fähig sind, korpuskuläre Elemente, vor allem solche mit antigener Wirksamkeit, aufzunehmen und abzubauen (M e t s c h n i k o f f 1887, P f e i f f e r u. M a r x 1898). Daraus ergab sich die Annahme, daß diese Zellen auch die Antikörper vom Gammaglobulin-Typus bilden, zumal sich tierexperimentell bestätigen ließ, daß eine nach Blockierung des RES durch kolloidale Sub-

stanzen verabreichte Antigeninjektion nur eine wesentlich geringere Antikörperbildung in Gang setzen konnte als dies bei intaktem RES möglich war (A s c h o f f 1924, J u n g e b l u t und B e r l o t 1926 u.a.). Auf Grund von Untersuchungen der lokalen Antikörper-Bildung der Haut nach intrakutaner Antigen-Applikation wurden ebenfalls die Makrophagen als Antikörper-Bildner angesehen. H a r t l e y (1940) konnte nämlich gelegentlich aus Makrophagenansammlungen im Gebiet der zuvor gesetzten Antigenquaddel Antikörper zu einem früheren Zeitpunkt extrahieren, als ihrer Nachweisbarkeit im Blut entsprach. E h r l c h u. Mitarb. (1946) dagegen fanden nach Antigeninjektion (ölige Bakteriensuspensionen) in die Fußsohle von Kaninchen die korrespondierenden Antikörper nicht in den Makrophageninfiltraten, sondern in Extrakten der Popliteal-Lymphknoten. Die Antikörperproduktion durch Makrophagen war sehr in Zweifel gestellt. E h r l c h verlegte sie in Zellen des lymphatischen Systems. Die angeführten Beobachtungen bei Blockierung des RES wurden jetzt anders gedeutet. Die dabei gefundene Minderung der Antikörperbildung wurde auf das Fehlen einer Degradation (Abbau grobmolekularer oder korpuskulärer Substanzen) durch Phagocyten zurückgeführt. Die Tätigkeit der Phagocyten war also nur Voraussetzung für die Antikörperproduktion, allerdings eine Vorbedingung von elementarer Bedeutung für ihr Zustandekommen. Der ganze Vorgang der Antikörperentstehung verlief also zweizeitig, und zwei verschiedene Zellarten schienen daran beteiligt zu sein. Da dieser zweite Zelltyp im Lymphknoten lokalisiert zu sein schien, war das lymphatische System von besonderem Interesse für die weitere Forschung. Die Tatsache, daß das lymphatische Parenchym eines der gegen Röntgenstrahlen sensibelsten Gewebe darstellt, kam ihr sehr zur Hilfe. Eine starke Eindämmung der Antikörperbildung nach Röntgen-Bestrahlung wurde tierexperimentell festgestellt (B e n j a m i n u. S l u k a 1908),

und von Fraenkel u. Schilling (1913), Fagraeus und Mitarb. (1953) und vielen anderen bestätigt. Hektoen (1920) bemerkte bei bestrahlten Tieren eine Verminderung des lymphatischen Gewebes. Murphey u. Sturm (1925) folgerten aus diesen Befunden, daß der lymphatische Apparat verantwortlich sei für die Antikörperbildung. Mc Master u. Hudack (1935) extrahierten erstmals Antikörper aus Lymphknoten, die im Einzugsgebiet der Injektionsstelle des Antigens lagen, bevor diese im Blut nachweisbar wurden. Derartige Extraktionen von Antikörpern aus Lymphknoten wurden unter gleichen Bedingungen von verschiedenen Untersuchern erfolgreich wiederholt (Ehrich und Harris 1942, u.a.). Chase (1951) u. Harris und Mitarb. (1951, 1954) u.a. konnten nach Übertragung von Lymphknotenzellen eines immunisierten Kaninchens auf ein nicht-immunisiertes Tier bei diesem Bildung normaler Antikörper feststellen. Diese und eine Reihe weiterer Beobachtungen bewiesen übereinstimmend, daß Übertragung lymphatischen Gewebes, welches einem bereits Antikörper produzierenden Organismus entnommen war, unter entsprechenden Bedingungen auch die Antikörperbildung auf einen nicht-vorbehandelten Organismus übertragen konnte. Damit war die Bedeutung des lymphatischen Systems für die Antikörperbildung allgemein anerkannt; jedoch wußte man noch nichts Genaueres über ihre zelluläre Bildungsstätte. Die Definition der Antikörper-produzierenden Zellen, der weitere Untersuchungen galten, gestaltete sich deshalb so schwierig, weil mehrere, morphologisch sehr ähnliche Arten mononukleärer Zellen im Lymphknoten nicht scharf voneinander unterschieden wurden. Zur gleichen Zeit untersuchten Harris und Mitarb. (1949) und Ehrich und Mitarb. (1949) unabhängig voneinander nach Antigeninjektion in die Fußsohlen von Kaninchen die afferente und efferente Lymphe des zugehörigen Popliteal-Lymphknotens und die in der Lymphe enthaltenen Zellen auf ihren Antikörper-Gehalt, dazu das Lymphknotengewebe

selbst auf eine etwaige quantitative Änderung seiner zellulären Zusammensetzung. H a r r i s sprach zunächst die Lymphocyten als die Antikörper-bildenden Zellen an. Starke Proliferation des lymphatischen Parenchyms mit Aufschießen von Sekundärfollikeln im Lymphknoten ging nach seinen serologischen und histologischen Befunden der Antikörperbildung soweit parallel, daß sie auf einen unmittelbaren Zusammenhang zwischen beiden Vorgängen hinzuweisen schien: die stärkste Zellproliferation war vom zweiten bis zum fünften Tag nach Antigeninjektion festzustellen, kurz vor Auftreten des höchsten Antikörper-Gehaltes im Lymphknoten, welcher am 5. und 6. Tag zu verzeichnen war. Die Plasmazellen wurden nicht vermehrt gefunden. E h r i c h dagegen fand die gleichen zeitlichen Zusammenhänge zwischen Plasmazellvermehrung und Antiköperbildung. Die lymphatische Proliferation hat er ebenfalls beobachtet, jedoch hatte sie zum Zeitpunkt des höchsten Antikörper-Titers gerade erst begonnen und erreichte ihren Höhepunkt wesentlich später, nämlich am 9. Tag. Am 2. und 3. Tag sah er starke Vermehrung unreifer Plasmazellen, die am 4. und 5. Tag überwiegend zu reifen Plasmazellen geworden waren. Die höchste Antikörper-Konzentration fand sich ebenfalls am 5. und 6. Tag. Diese unterschiedlichen Befunde sind deshalb so ausführlich dargestellt, weil sie neben dem von E h r i c h zeitlich genau beschriebenen Vorgang der Antikörper-Bildung die große Schwierigkeit bei der Differenzierung der verschiedenen Zellen verdeutlicht. Es waren keine sicheren Kriterien vorhanden, die Lymphocyten und Plasmazellen und vor allem ihre Vorstufen und jungen Formen auseinanderzuhalten. In der Arbeit von H a r r i s waren die Plasmoblasten und Plasmocyten aller Wahrscheinlichkeit nach nicht als solche erkannt, sondern zur lymphatischen Reihe gerechnet worden. D o u g h e r t y, C h a s e und W h i t e (1944) haben die Zellen des Lymphknotens, bisher in ihrer Gesamtheit als Lymphocyten bezeichnet, exakter "lymphoide Zellen" genannt, da sie ja - unter

anderen Mononukleären - die Plasmazellen enthielten. E h r i c h schloß sich dieser Bezeichnung an.

Schon bevor diese Ergebnisse erschienen, waren von manchen Untersuchern quantitative Beziehungen zwischen Plasmazellvermehrungen in Milz, Leber und Marksträngen von Lymphknoten und Anstieg der Antikörper im Blutserum beobachtet worden (B i n g u. P l u m 1937, B j o e r n b o e u. G o r m s e n 1941 u.a.). Heute ist die Tatsache der Antikörper-Bildung durch Plasmazellen, welche dem RES entstammen, allgemein anerkannt. Dazu haben wesentlich die neueren Forschungen von G o o d und C a m p b e l l (1950) und vor allem von F a g r a e u s unter vielen anderen beigetragen. F a g r a e u s (1946) gelang dabei der Nachweis, daß der Zeitpunkt des stärksten Antikörper-Anstiegs im Serum mit dem Auftreten unreifer Plasmazellen zusammenfiel. Sie zog daraus den Schluß, daß hauptsächlich den plasmazellulären Vorstufen die Antikörperbildung obliegt, während sie in den reifen Plasmazellen bereits wieder abnimmt.

Es wurde bisher vom RES als Muttergewebe der Plasmazellen gesprochen. Auf Grund neuester Forschungen werden retikuläre und histiocytäre Zellen morphologisch und funktionell weitgehend identifiziert. Die histiocytären Zellen sind bei entzündlichen Stromareaktionen stark beteiligt. Deshalb wird heute vielfach anstelle des retikuloendothelialen Systems (RES) der Begriff "retikulohistiocytäres System" (RHS) gesetzt, welcher umfassend ist. Wesentlich an diesem Begriff ist die Zusammenfassung aller mesenchymalen Elemente, welche normalerweise keine blutbildende Funktion haben, zu einem ubiquitär angelegten System, dessen biologische Bedeutung Abwehr und Entwicklung eines Entzündungsgewebes sind (R o h r 1960). Der Begriff RHS soll auch im Folgenden verwendet werden.

Es kann hier nicht die äußerst umfangreiche Literatur behandelt werden, welche von Anwendung serologischer und histochemischer Methoden zur Sicherung der plasmazellulären Theorie

der Antikörperbildung berichtet. Wichtig für die vorliegende Arbeit ist vor allem die genaue Definition der Plasmazellen. Auf die Schwierigkeit der Unterscheidung zwischen lymphocytärer und plasmocytärer Reihe wurde hingewiesen; im Kapitel über die Lymphopoese wurden die lymphatischen Plasmazellen M o e s c h l i n s erwähnt. Früher war die lymphatische Abstammung der Plasmazellen unbestritten, erklärlich aus der großen morphologischen Ähnlichkeit von Plasmazellen und lymphatischen Zellen, sowie aus der engen Verflechtung des Muttergewebes der Lymphocyten, d.h. des lymphatischen Parenchyms, mit dem der Plasmazellen, dem RHS.

Die Plasmazellen sind von verschiedener Größe; dabei weisen die Kerne von Zelle zu Zelle nur geringe Größenunterschiede auf. Der Kern liegt meist exzentrisch und hat Radspeichenstruktur, ein Nukleolus ist oft zu finden; das Cytoplasma ist dunkel-basophil und manchmal vakuolisiert. Die Kerne der jüngeren Formen sind lockerer strukturiert und etwas größer als in den reifen Elementen, gelegentlich sind mehrere Nukleolen auffindbar. Diese Kriterien sind nicht so charakteristisch, daß sie zur sicheren Abgrenzung der später zu besprechenden lymphatischen Zellen dienen könnten. Erst auf Grund elektronenoptischer Untersuchungen ist die Unterscheidung möglich geworden. Die aus dem RHS stammende proteinbildende Plasmazelle weist nämlich ein hochorganisiertes System konzentrisch-parallel geschichteter Doppellamellen im Cytoplasma auf (B r a u n s t e i n e r 1953). Diese Struktur wird nur im Cytoplasma eiweißproduzierender und -sezernierender Zellen gefunden und ist am stärksten in aktiv tätigen Zellen ausgeprägt, besonders auch im Leber- und Pankreasparenchym (D a l t o n und Mitarb. 1950, D a l t o n 1951, B e r n h a r d und Mitarb. 1952). In ihren elektronenmikroskopischen Forschungen konnten B r a u n s t e i n e r und Mitarb. (1953) auch zum ersten Mal die Frage der Kontaktnahme zwischen Plasmazelle und Antigen klären: Makrophagen, welche das Antigen

aufgenommen hatten, streckten Plasmaausläufer in nierenförmige Einbuchtungen der Plasmazellen. Ihre Membran verdünnte sich an der Berührungsstelle sehr stark, so daß ein inniger Kontakt zwischen Organellen der Plasmazelle und Oberfläche des Antigens möglich war. N o r s a l u. L e d e r b e r g (1958) konnten mit dem Mikromanipulator einzelne stimulierte Retikulumzellen isolieren und in der Gewebekultur zu Plasmazellen weiterzüchten. Sie fanden, daß jede Einzelzelle nur einen einzigen Antikörper synthetisiert, also hochspezialisiert ist.

Die Antwort auf die Frage nach der exakten Lokalisation der Plasmazellentstehung innerhalb des weitverbreiteten RHS verdanken wir A m a n o und Mitarbeitern. 1944 gelang ihnen der Nachweis, daß bei experimentell gesetzter Entzündung die Plasmazellen von Adventitiazellen kleiner Gefäße, vor allem der Arteriolen und neugebildeten Kapillaren, ihren Ausgang nehmen. Bei der weiteren Bearbeitung des Problems konnte später Plasmazellproliferation in der Adventitia sinusnahe gelegener lymphatischer Pulpaarterien und kleiner Gefäße der Sekundärfollikel festgestellt werden (A m a n o, U n n o, H a n a o k a und T a n a k i 1951). Die Autoren konnten später als Beweis, daß es sich wirklich um Eiweiß-sezernierende Plasmazellen handelte, in ihnen die Ergastoplasmastruktur darstellen. R o h r (1960) hat bei Knochenmarksuntersuchungen ebenfalls wiederholt auf die palisadenartige subendotheliale Lagerung von Plasmazellen aufmerksam gemacht. Da die Adventitiazellen zum RHS gehören, ist der Beweis für die retikulo-histiocytäre Genese der Plasmazellen nach übereinstimmender Ansicht dieser Autoren erbracht; Die Möglichkeit ihrer Entstehung aus lymphoiden Retikulumzellen lassen sie allerdings offen. Die beschriebene Lokalisation erklärt die Schwierigkeiten der Terminologie und Unterscheidung plasmazellulärer von lymphocytären Elementen, da ja sogar inmitten des lymphatischen Parenchyms sich perivaskuläre "Inseln" proliferierender Plasmazellen finden.

S u n d b e r g (1955) bemerkt, daß "sich Plasmoblasten und große lymphoide Zellen morphologisch wohl unterscheiden lassen, daß aber die Ähnlichkeit oft größer ist als die Unterschiede". B r a u n s t e i n e r und Mitarb. (1955) wagen nicht, zwischen großen lymphoiden Zellen und sehr jungen plasmocytären Vorstufen mit dem Elektronenmikroskop zu unterscheiden, da sich gerade in den letzteren ergoplasmatische Strukturen noch nicht immer mit Sicherheit nachweisen lassen. B a r a n d u n und Mitarb. (1959) machen darauf aufmerksam, daß es noch nicht entschieden ist, ob die basophilen Zellen der Sekundärknötchen nur aus Retikulumzellen bzw. Adventitiazellen oder möglicherweise auch aus Lymphocyten hervorgehen - übrigens ein weiterer Aspekt im Problem der Lymphocytenumwandlung. Er sieht in den Sekundärknötchen Zellaggregate ("Miniaturorgane"), die neben der Ausübung blastischer Funktionen auch Antikörper und Gammaglobuline abgeben. Nach B e n n i n g h o f f (1952) treten die Sekundärfollikel in der Milz mit Vorliebe an den Astgabeln kleinster Gefäße auf. Offenbar haben sie dort eine ebenso nahe Beziehung zur Blutbahn wie die im ganzen RHS auffindbaren subendothelialen Plasmazellager. Obgleich nach neuen Forschungsergebnissen die adventitielle Plasmazellproliferation auch in den Keimzentren bewiesen ist, kann derzeit nicht entschieden werden, inwieweit sie für das gleichzeitige Erscheinen von Plasmazellen und Zentren beim jungen Säugling nach erstem Kontakt mit Antigenen verantwortlich ist. Daß den Zentren lymphopoetische Funktion zugeschrieben wird, wurde oben mitgeteilt. Andererseits ist ihre reaktive Entstehung allgemein bekannt. O r t e g a u. M e l l o r s (1957) haben in ihren großen basophilen Zellen histochemisch Gammaglobuline nachgewiesen. B a r a n d u n u. Mitarb. (1959) ziehen eine besondere Art von Antikörperbildung durch die Sekundärfollikel in Erwägung und schreiben weiter: "Möglicherweise spielen aber auch die Struktur des Antigens und der Weg, auf welchem dieses in das lymphatische Gewebe ge-

langt, eine wesentliche Rolle für die Art der morphologischen Veränderung (erster Antigenkontakt in der Umgebung der Blut- oder Lymphgefäße)." Es kann heute nicht gesagt werden, ob nur die Plasmazellen in den Zentren oder auch die übrigen großen basophilen Zellen Gammaglobuline bilden.

Übereinstimmend wird heute angenommen, daß der größte Teil humoraler Antikörper von der Plasmazellreihe gebildet wird. Diese Auffassung wird gestützt durch das von B r u t o n (1952) unter dem Titel "Agammaglobulinämie" erstmals beschriebene Krankheitsbild, bei welchem Plasmazellen fehlen; weiterhin durch die Tatsache, daß Neugeborene nur einen niedrigen Gammaglobulinspiegel aufweisen, bestehend aus diaplacentar übertragenen Antikörpern, und solange eine eigene Gammaglobulinbildung vermissen lassen, bis nach den ersten Lebenswochen die bei der Geburt noch nicht nachweisbaren Plasmazellen auftreten. Daneben steht es fest, daß die Lymphocyten eine entscheidende Bedeutung für die normale Beantwortung eines antigenbedingten Reizes haben. Ihr Angriffspunkt im immunisatorischen Geschehen ist allerdings nicht bekannt. Auf den Zeitpunkt ihres Eingreifens weist die Beobachtung hin, daß die Zerstörung des lymphatischen Parenchyms durch Röntgenstrahlen eine bereits in Gang gesetzte Antikörperbildung nicht mehr beeinträchtigen kann, sondern daß dieser depressive Strahleneffekt nur eintritt, wenn die Bestrahlung vor oder gleichzeitig mit der Antigenapplikation einsetzt (C r a d d o c k u. L a w r e n c e, 1948). Man spricht von einer radiosensitiven Anpassungsphase, welche gebunden ist an die Intaktheit der Lymphocyten, und einer radiostabilen Produktionsphase ohne Beteiligung der Lymphocyten. E h r i c h (1953,1955) denkt an eine Mitwirkung der Lymphocyten als Co-faktoren für die Induktion der Antikörperbildung. In diesem Zusammenhang ist auch eine von H a r r i s und Mitarb. (1956) gemachte Beobachtung interessant: Sie inkubierten in vitro Lymphocyten, die aus dem peripheren Blut von Versuchstieren

gewonnen waren, mit trypsinangedautem Antigen und transfundierten diese Lymphocyten röntgenbestrahlten und somit zur eigenen Antikörperbildung unfähigen Tieren gleicher Rasse. Nach 3 - 4 Tagen konnte im Blut der Empfängertiere ein deutlicher Anstieg des Titers der korrespondierenden Antikörper konstatiert werden. Auch dieser Befund würde für eine Induktionswirkung der Lymphocyten sprechen.

Auf ein weiteres bedeutsames Phänomen, welches in diese Richtung weist, haben B l a c k u. S p e e r (1958) aufmerksam gemacht. Sie untersuchten Lymphknoten nach antigener Stimulation während des Ablaufes der reaktiven Veränderungen in kurzen zeitlichen Abständen an Schnitten, welche mit ammoniakalischer Silberlösung gefärbt waren. Dabei sahen sie unterschiedliche Metallophilie einzelner Gewebselemente. Von besonderem Interesse ist, daß bereits wenige Stunden nach Antigenverabreichung die Lymphocytenkerne sich zunehmend schwarz färbten (nuclear reaction). Es konnten also Frühveränderungen nachgewiesen werden, die mit den sonst üblichen histologischen Methoden nicht festzustellen sind. Die Zellen des RHS zeigten in diesem Stadium keine derartige Kernreaktion. Die Autoren nehmen an, daß diese Kernreaktion in den Lymphocyten eine Umwandlung der Kerne nach Kontakt mit dem Antigen anzeigt. Da den Lymphocyten bisher keine Phagocytosetätigkeit nachgewiesen werden konnte, müßte dieser Kontakt besonderer Art sein.

Als ein Fortschritt in der Lymphocytenforschung gilt auch die passive Übertragbarkeit der Allergie vom verzögerten Typ (Infektallergie, z.B. Tuberkulinallergie) ausschließlich durch Lymphocyten. Sie läßt keine Beziehung zu den normalen Antikörpern erkennen. Ob sie dennoch mit dem Antikörper-Bildungsvermögen eines Organismus zusammenhängt, ist heute noch nicht zu entscheiden. Das in den Lymphocyten wirksame Agens ist unbekannt. Die Lymphocyten enthalten keine meßbaren Antikörpermengen. Nach R a f f e l (1953)

soll diese Allergie nur unter Mitwirkung schwer löslicher, wachsartiger Substanzen (Lipopolysaccharide der Tbc-Bazillen) zustandekommen. Eine genaue Erklärung ihres Mechanismus steht noch aus. B r a u n s t e i n e r (1958) entwickelt folgende Theorie: Nach Eindringen bestimmter Substanzen in den Organismus werden im lymphatischen Gewebe antagonistische Stoffe gebildet und an die zirkulierenden Blutlymphocyten fixiert. Die chemische Natur dieser Substanzen ist nicht geklärt; es besteht aber ein fundamentaler Unterschied zu den zirkulierenden Antikörpern, und die Plasmazellen haben keinen Anteil an ihrer Bildung. Die zirkulierenden Lymphocyten wandern dann in die Entzündungsgebiete, wandeln sich dort in Epitheloid- und sogar Riesenzellen um und helfen am Aufbau eines Granulationsgewebes. Dieses weist einen extrem hohen Gehalt spezifisch antagonistischer Substanzen auf, dadurch wird die Infektion lokalisiert.

Auf Testungen mit den verschiedensten Antigenen basierend, stellten B r a u n s t e i n e r und Mitarb. (1959) fest, daß bei Lymphopenie die allergische Spätreaktion umso schwächer ausgeprägt war, je tiefer die Lymphocytenwerte lagen. Bei der Lymphogranulomatose und bei Lymphadenosen war eine hochsignifikante Herabsetzung der Reaktion bemerkenswert. Der Autor läßt nicht ohne weiteres den Schluß zu, daß die Blutlymphocyten allein für die Ausbildung der allergischen Spätreaktion verantwortlich seien. Er denkt auch an eine primäre Mangelbildung des Reaktionsstoffes im lymphatischen Gewebe, vor allem auch deshalb, weil bei lymphatischen Systemerkrankungen die Allergiebereitschaft am geringsten ausgeprägt ist. Wir müssen hier die Möglichkeit andeuten, daß die Sekundärfollikel die Produktionsstätte dieses Reaktionsstoffes darstellen. Im folgenden werden Befunde beschrieben, die nach Meinung anderer Autoren für eine dissoziierte Beteiligung von Plasmazellen und Sekundärfollikeln an der Immunkörperbildung sprechen können. Die Theorie Braun-

steiners könnte für die Aufklärung der Lymphocytenfunktion sehr bedeutsam sein, wenn es gelänge, den an die Blutlymphocyten fixierten, hypothetischen "Gegenstoff" darzustellen.

Dir kürzlich erfolgte Entdeckung eines bisher nicht beschriebenen Krankheitsbildes wirft weiteres Licht auf die große Bedeutung der Lymphocyten im Immungeschehen. Es wurde nämlich mehrmals in letzter Zeit über ungewöhnlich bösartige Verläufe von Agammaglobulinämien berichtet (Kosenow u. Schümmelfeder 1953, Tobler u. Cottier 1958, Hitzig u. Mitarb. 1958). Dabei waren Lymphopenie, extrem niedrige Gammaglobulinwerte und hochgradiger Mangel an spezifischen Antikörpern und natürlichen Isoagglutininen aufgefallen. Zufuhr von Gammaglobulin, welche bei der unkomplizierten Agammaglobulinämie die Infektanfälligkeit zeitweise beheben kann, konnte in diesen Fällen trotz Normalisierung des Gammaglobulinspiegels keinerlei Besserung erzielen. Bei der Sektion wurde eine generalisierte Atrophie des lymphatischen Gewebes mit Follikelnekrosen und Ersatzwucherung großer, heller Retikulumzellen oder Ersatz durch Bindegewebe und fast völliges Fehlen der Plasmazellen festgestellt. Bei diesem "familiäre Lymphopenie" (genauer: "familiäre agammaglobulinaemische Lymphopenie") genannten Krankheitsbild fehlt im lymphoretikulären Gewebe praktisch jede Zellform, die für die Gammaglobulin- und Antikörperbildung in Frage kommt. Bei der unkomplizierten Agammaglobulinämie ist die humorale Immunität isoliert gestört, bei der familiären Lymphopenie die zelluläre und humorale.

Es sei hier auf einige Definitionsschwierigkeiten hingewiesen, welche bei der bisherigen Besprechung des Antikörperproblems außer Acht gelassen wurden. Die Begriffe Gammaglobuline und Antikörper wurden als Synonyma verwendet unter der Voraussetzung, daß Antikörper sich elektrophoretisch wie Gammaglobuline verhalten. Es ist jedoch seit Einführung der

Immunoelektrophorese bekannt, daß zwar der größte Teil der Antikörper mit den Gammaglobulinen wandert, daneben aber auch Antikörper in der Alpha- und Betafraktion nachgewiesen werden können. So werden bei der "Agammaglobulinämie" regelmäßig mindestens zwei Beta-Subfraktionen ($beta_{2A}$ und $beta_{2M}$) stark vermindert oder fehlend gefunden.
B a r a n d u n u. Mitarb. (1959) nehmen an, daß andererseits "die Summe der im Serum faßbaren Antikörper in der Regel nur einen Bruchteil des Gesamtgammaglobulins ausmacht, daß es also nicht bewiesen ist, daß jedes Gammaglobulinmolekül Antikörpercharakter besitzt". Daher bezeichnen diese Autoren das Krankheitsbild der Agammaglobulinämie exakter als Antikörpermangelsyndrom; die Diagnose wird weniger durch das Fehlen der Gammaglobuline gesichert, als vielmehr durch die Unfähigkeit des Organismus, auf einen immunisatorischen Reiz (aktive Impfung) Antikörper zu bilden. In einigen Fällen wurde bei normalem Gammaglobulingehalt des Serums vollständiges Fehlen humoraler Antikörper festgestellt. Hier ist an eine qualitative Minderwertigkeit der Antikörpertragenden Globuline zu denken oder an das Ausbleiben ihrer Spezifizierung. Bei Untersuchung einer ganzen Reihe von Antikörper-Mangelsyndromen und ihres morphologischen Substrats konnten B a r a n d u n u. Mitarb. (1959) aus den histologischen Zustandsbildern keine einheitliche Pathogenese herauslesen. Es ist also keine streng gültige Analogie zwischen morphologischem Bild und Leistung des lymphoretikulären Gewebes festzustellen. Einige für die vorliegende Arbeit bedeutsame Einzelheiten seien mitgeteilt: 1. Beim angeborenen Antikörper-Mangelsyndrom, der "Agammaglobulinämie" B r u t o n s (1952) ist neben dem Fehlen der Plasmazellen eine Verminderung der Lymphocyten in den lymphatischen Organen festzustellen. Sekundärfollikel sind nur sehr selten anzutreffen, sie enthalten weniger basophile Germinoblasten als normal. 2. Bei erworbener Hypo-Gammaglobulinämie waren in der Regel umso weniger Sekundärfollikel vorhanden, je tiefer der

Gammaglobulinspiegel lag. Diese Befunde lassen mit größter Wahrscheinlichkeit auf die Einschaltung der Sekundärfollikel in die Antikörperproduktion schließen. Andererseits könnte die Tatsache, daß in zwei Fällen von Antikörpermangelsyndrom trotz Fehlens der Plasmazellen kräftig ausgebildete Sekundärfollikel reichlich zu finden waren, darauf hinweisen, daß Plasmazellen und Sekundärknötchen auf verschiedene Weise an der Antikörperbildung beteiligt sind. Die Untersuchung von Lymphknotengewebe ließ in einigen Fällen die Kernreaktion der Lymphocyten selbst nach vorausgegangener Stimulierung vermissen. Dieser Befund könnte darauf deuten, daß der wesentlichste Defekt in einer gestörten Lymphocytenfunktion liegt.

Wichtig für uns ist es, aus der Zusammenfassung der Ergebnisse B a r a n d u n s folgendes festzuhalten:

1. Der Leistungsgrad bezüglich der Gammaglobulinproduktion ist nicht nur abhängig von der Anzahl plasmoider Vorstufen und Plasmazellen, sondern - wenn auch weniger streng - von der Menge der basophilen Zellen und der Intensität cytoplasmatischer Basophilie in den Sekundärfollikeln.

2. Der ganze Ablauf der Antikörperproduktion kann bei Minderwertigkeit des lymphatischen Parenchyms stark gestört sein. Bei gleichzeitig bestehender plasmazellulärer und lymphatischer Dys- oder Aplasie liegt die gesamte Immunglobulinbildung völlig danieder. Der Defekt beim Antikörpermangelsyndrom scheint, je nach Schwere des Bildes, im gesamten lymphoretikulären Gewebe oder in einzelnen Teilen von ihm zu liegen.

Bei Berücksichtigung aller bis heute bekannten Befunde läßt sich folgende Hypothese über den Vorgang der Antikörperbildung aufstellen: Durch die Makrophagen werden grobmolekulare oder korpuskuläre Antigene aufgenommen und zu niedermolekularen Substanzen abgebaut. Diese veranlassen bestimmte Zellen des RHS zur Umbildung in Plasmazellen, welche den korrespondierenden Antikörper bilden. Diese Differenzierung ist

jedoch nicht nur an den Reiz des Antigens, sondern unbedingt auch an die Anwesenheit der Lymphocyten gebunden. Die Wirkungsweise der Lymphocyten blieb bis heute unbekannt. Es wäre denkbar, daß das Antigen allein nur die Bildung unspezifischer Gammaglobuline hervorrufen kann. Dem Einfluß der Lymphocyten könnte dann die Bildung eines spezifischen, eben des dem Antigen entsprechenden Antikörpers, zugeschrieben werden. Daß die Lymphocyten selbt nach Stimulation sich in Plasmazellen umbilden, ist bis heute unbewiesen und nach den bisherigen Untersuchungsergebnissen unwahrscheinlich. Die Kernreaktion deutet darauf hin, daß die Wirkung der Lymphocyten sehr frühzeitig einsetzt und die Bildung spezifisch tätiger Plasmazellen induziert. Diese Kernreaktion könnte darüber hinaus in der Weise gedeutet werden, daß sie erstes sichtbares Zeichen einer "Aktivierung" der Lymphocyten, heute vielfach für inaktiv und undifferenziert gehaltener Zellen, im Sinne Y o f f e y s ist; um ihre Aufgabe bei der Antikörperbildung zu erfüllen, müssen sie in einen Funktionszustand zurückkehren, der sich in einer morphologischen Änderung ihrer Gestalt äußern könnte. Im Folgenden sollen reaktive Veränderungen des lymphatischen Systems beschrieben werden.

V. Reaktionen des lymphatischen Systems

Die zentrale Bedeutung der Lymphocyten und Plasmazellen für die Immunreaktionen des Organismus ist heute weitgehendst anerkannt. Die Beantwortung eines antigenen Reizes findet ihren Ausdruck in Veränderungen des lymphatischen Gewebes, seiner fixen Zellelemente und vielleicht auch seiner mobilen Abkömmlinge. Unter hauptsächlicher Berücksichtigung der hier besonders interessierenden Lymphocyten und

Plasmazellen sowie ihrer Vorstufen sollen diese Veränderungen, welche einige Autoren auf der Basis cytologischer und histologischer Untersuchungen im Blut, Milz, Lymphknoten und Knochenmark fanden, mitgeteilt werden. Die Bezeichnung "lymphatische Reaktion" für das Erscheinen sog. lymphoider Zellen im Blut geht auf H o l l e r (1923) zurück. Es werden darunter große mononukleäre Elemente mit locker strukturiertem Kern und breitem, hell bis dunkel-basophilen Protoplasmasaum verstanden, welche bis zu einem gewissen Grade teils Monocyten, teils großen Lymphocyten ähnlich sind. Dieses Blutbild wurde zunächst nur bei Pfeifferschem Drüsenfieber (infektiöser Mononukleose) beschrieben und das Auftreten der lymphoiden Zellen lange Zeit als für diese Krankheit spezifisches Diagnostikum angesehen. Das Blutbild bei Drüsenfieber mit dem akuter lymphatischer Leukämien vergleichend, nannten D o w n e y u. Mc K i n l e y (1923) die Reaktion "Leukocytoid". J o n e s u. M i n o t (1923) sahen derartige Zellen im Blut von Patienten, welche an Hepatitis epidemica erkrankt waren. Ähnliche Befunde konnte S i e d e (1949) nicht nur bei Hepatitis epidemica, sondern auch anderen virusbedingten Erkrankungen erheben. 1951 untersuchten L i t w i n s u. L e i b o w i t z eine ganze Reihe von Patienten mit Virusinfekten und stellten fest, daß die lymphatische Reaktion, wenn auch in verschiedenem Ausmaß, in allen Fällen nachweisbar war. Sie gaben den Zellen den Namen "Virocyten" (oder auch "Virolymphocyten") und zeigten damit, daß deren Auftreten nicht nur pathognomisch für die infektiöse Mononukleose war, sondern für jede Virusinfektion. R a n d o l p h u. G i b s o n (1944) hatten auf lymphatische Reaktionen bei allergischen Zuständen aufmerksam gemacht, ebenso Z w i c k e r (1954), welcher die Blutbilder bei Serumkrankheit systematisch untersuchte. I m m e r m a n n (1944) wies als erster die fraglichen Zellen sogar vereinzelt im Blut klinisch Gesunder nach. Während diese Zellen im allgemeinen als Virocyten oder

auch atypische Lymphocyten bzw. Lymphomonocyten (H e i l e y e r u. B e g e m a n n 1951) bezeichnet wurden, beobachtete M o e s c h l i n (1940, 1941), daß im Blut Masernkranker neben "lymphatischen Monocyten" zahlreiche Plasmazellen auftraten; ihrem Erscheinen im Blut ging eine starke Vermehrung "bemerkenswert basophiler Zellen mit retikulären Kernen" in Milz und Lymphknoten voraus, welche er als Plasmoblasten bezeichnete. Gleiche Befunde erhob er bei Viruspneumonie (M o e s c h l i n 1943). Einerseits glaubte er diese Zellelemente von Vorläufern der Lymphocyten abgrenzen zu können; andererseits konnte er an Hand ausgedehnter vergleichender Studien an Milz-, Lymphknoten- und Sternalpunktaten auch beweisen, daß sie nicht mit den retikulären, u.a. im Knochenmark auffindbaren Plasmazellen identisch waren. Trotz zahlreichen Auftretens der Blutplasmazellen bei Rubeolen fand er nämlich nicht die im Knochenmark erwartete Transformation von Retikulumzellen in plasmazelluläre Elemente und keinen Proteinanstieg im Serum. Ebenso konnte bei infektiöser Hepatitis keine der plasmazellulären Reaktion im lymphatischen Milzgewebe vergleichbare Vermehrung von Knochenmarksplasmazellen beobachtet werden. Diese Befunde veranlaßten M o e s c h l i n, in Übereinstimmung mit L a n d o l t (1942) lymphatische und Knochenmarksplasmazellen funktionell voneinander zu unterscheiden. Auch formal wurde eine Trennung beider Reihen möglich, da die Arbeitsweise mit Punktatausstrichen bezüglich der zellmorphologischen Einzelheiten der histologischen Methode überlegen war. Die lymphatischen Plasmazellen wurden im allgemeinen als größer beschrieben, sie haben größere, lockerer strukturierte Kerne, oft mit Nukleolen, welche sich in den dichten Kernen der Knochenmarksplasmazellen weniger gut nachweisen lassen, und ein deutlich dunkelblaues Cytoplasma von wolkig-scholliger Beschaffenheit gegenüber dem mehr ins Violette spielenden Farbton des Cytoplasmas der retikulären Plasmocyten. Es

wurde berichtet, daß heute die einwandfreie Abgrenzung reifer proteinbildender Plasmazellen von im panotisch gefärbten Ausstrich ähnlich anmutenden Formen durch das Elektronenmikroskop ermöglicht wird, die der sehr unreifen Vorstufen sich jedoch nach wie vor schwierig gestaltet. Beide Jugendformen zeichnen sich im Cytoplasma durch intensive Basophilie aus, welche auf Reichtum an freien Ribonukleoproteid-Granula (P a l a d e - Granula) zurückzuführen ist. Dieser hohe Gehalt an Ribeonukleoproteiden ist jedenfalls Ausdruck hoher Eiweiß-Synthese, entweder bedingt durch starken intrazellulären Eiweißumsatz für den eigenen Bedarf etwa in wachsenden Zellen, oder, in reifen Elementen, durch Synthese für sekretorische Eiweißabgabe. Er ist also nicht spezifisch für eine protein-sezernierende Tätigkeit. Wenn die spezifische Struktur der eiweißabgebenden Zellen, das Ergastoplasma, bereits ausgeprägt ist, kann mit Hilfe des Elektronenmikroskops diese Basophilie eindeutig auf das gleichzeitige Vorhandensein von Ribonukleoproteid-Granula und lamellärem System zurückgeführt werden; ist die Lamellenstruktur noch nicht ausgeprägt, so kann über die endgültige Bedeutung der Basophilie nichts ausgesagt werden. Basophilie (und ihr vorausgehend, Größenzunahme des Nukleolarapparates) ist also nur Symptom eines intensivierten Zellstoffwechsels, gibt aber keine Vorstellung vom Ziel dieser Intensivierung (C a s p e r s s o n 1950). Bevor das Elektronenmikroskop Anwendung fand, herrschte Uneinigkeit nicht nur über die unreifen, sondern auch über die ausgereiften Plasmazellen. Die Ansicht M o e s c h l i n s, daß die Blutplasmazellen ihrer Herkunft und Bedeutung nach eine eigene Entwicklungsreihe bilden, wurde von anderen Autoren nicht geteilt. M a r k o f f (1937) sah einen hohen Prozentsatz Plasmazellen bei Serumkrankheit im Blutbild. Da er zur Erklärung des gleichzeitigen Auftretens gleichartiger Plasmazellen im Knochenmark nicht Blutbeimengung zum Punktatmaterial an-

führen wollte, auch alle Übergänge von plasmazellulären Retikulumzellen bis zu den im Blut vorkommenden Plasmazellen zu finden glaubte, zog er den Schluß, daß die im peripheren Blut nachweisbaren Plasmazellen aus dem Knochenmark ausgeschwemmt worden wären. Diese Auffassung hat auch H e i l m e y e r lange Zeit vertreten und erst später den lymphatischen Plasmazellen M o e s c h l i n s eine eigene Abkunft aus dem lymphatischen Gewebe zuerkannt. Heute werden die retikulären (nach R o h r retikulohistiocytären) Plasmazellen allgemein als ortsständige Elemente (Gewebsplasmazellen) angesehen, welche nur in Ausnahmefällen (beim Plasmocytom) ins Blut gelangen können. Hierzu müssen jedoch interessante Befunde von B r a u n s t e i n e r (1960) mitgeteilt werden: Er sah bei Kaninchen nach antigener Stimulierung mit abgetöteten Typhuskeimen einzelne ergastoplasmareiche Zellen im peripheren Blut und eine relativ beträchtliche Anzahl derselben im Ductus thoracicus. Aus der Dissoziation zwischen seltenem Vorkommen im Blut und häufigem Nachweis in der Lymphe schloß er, daß diese Zellen sehr schnell aus dem Blut in die Gewebe abwandern. "Dies könnte einen wichtigen pathophysiologischen Hinweis darstellen, daß derart der Organismus mit spezifischen antikörperbildenden Zellen versorgt wird" (B r a u n s t e i n e r 1960) und würde dafür sprechen, daß retikuläre Plasmazellen entgegen der herrschenden Auffassung doch aus ihrem Stammgewebe ausgeschwemmt werden können. Gleichzeitig könnten B r a u n s t e i n e r s Resultate klären, warum E h r i c h (1946) bei seinen Immunisierungsversuchen in den isolierten Zellen der efferenten Lymphe eines antikörper-bildenden Lymphknotens einen hohen Antikörpergehalt fand, während in der Lymphflüssigkeit nur ein sehr viel niedrigerer Titer festzustellen war. Die tierexperimentellen Ergebnisse B r a u n s t e i n e r s bedürfen weiterer Untersuchung. Der Autor weist ausdrücklich darauf hin, daß der von ihm

nachgewiesene Zelltyp der "echten" Plasmazelle nahesteht und keineswegs der bei Virusinfektionen im menschlichen Blut auftretenden sog. Blutplasmazelle entspricht.

Heute werden die lymphatischen Plasmazellen in eine Reihe mit den Virocyten, lymphatischen Monocyten und Lymphoidzellen gestellt und als nur morphologisch unterschiedliche, aber in ihrer Gesamtheit typische Elemente der lymphatischen Reaktion zusammengefaßt. Ihre Abstammung wird nicht einheitlich beurteilt.

T i s c h e n d o r f (1957) stellt sie zu einer ausschließlich an das lymphatische Gewebssystem gebundenen Retikulumzellproliferation in Beziehung, sieht in ihnen keine lymphatischen Zellen im eigentlichen Sinne und trennt sie scharf von den Lymphocyten. Er wies bei infektiöser Mononukleose im Lymphknoten-Punktat eine kontinuierliche Entwicklungsreihe von der hyperplastischen Retikulumzelle im lymphatischen Gewebe bis zur Lymphoidzelle des Blutes nach und stellte fest, daß die großen retikulären, nukleolenhaltigen Stammzellen mit ihrem tiefblauen Protoplasma nach Struktur, Färbbarkeit und Mitoseform an Megaloblasten des perniciös-anämischen Knochenmarkes erinnern (T i s c h e n d o r f 1946). Ihre beiden im Blut auftretenden Abkömmlinge, einmal die monocytoide Form mit gelegentlichen Nukleolen, weitem, hellen und evtl. azur-granulierten Cytoplasma, und zum anderen die lymphatische Plasmazelle sieht er als morphologisch unterschiedliche, aber doch verwandte Zellformen an. Da er auch im normalen Punktat immer einige der lymphatischen Mono- und Plasmoblasten auffinden konnte, sieht er in der Gewebsreaktion, z.B. der infektiösen Mononukleose, lediglich eine krankhafte Vermehrung auch beim Gesunden vereinzelt vorhandener Zellen und weist auf die in diesem Zusammenhang folgerichtige Vorstellung einer auch physiologischen Ausschwemmung hin, vielleicht als

Erklärung dafür zu werten, daß lymphoide Zellen auch im Blut Gesunder auftreten können. Von Scharenberg (1958) werden die von ihm "lymphoretikulär" genannten Zellformen der lymphatischen Reaktion ebenfalls als normale unreife Elemente des lymphoretikulären Systems angesprochen. Demgegenüber vertritt Rohr (1960) die Auffassung, daß die plasmazellähnlichen und monocytenartigen Elemente nur unter pathologischen Bedingungen entstehen und zwar gewissermaßen als "Seitenlinie" aus den Stammzellen der Lymphocyten, den Lymphogonien, so wie schon Moeschlin seine Plasmazellen aus der großen lymphatischen Retikulumzelle, welche, wie berichtet, der Lymphogonie entspricht, entstehen läßt. Auch Braunsteiner (1959) will diese Zellen nicht als normale, unreife Vorstufen der Lymphocyten verstanden wissen. Lucas (1955) läßt aus seinem Hämocytoblasten (pluripotente Stammzelle der Blutbildung) im Lymphknoten unter normalen Verhältnissen Lymphoblasten, Monoblasten und Plasmoblasten hervorgehen und glaubt, daß die Drüsenfieberzellen eher aus Monoblasten als aus lymphocytären Vorstufen entstehen.

Da die Zellen der lymphatischen Reaktion zum Teil den Monocyten in ihrer Gestalt ähnlich sind und von einigen Autoren von deren Vorstufen abgeleitet werden, muß ich auf Genese und Stellung der Monocyten eingehen.
Tischendorf (1957) sieht in ihnen retikulogene Blutzellen histiocytären Charakters, entstehend aus abgerundeten Uferzellen der Sinusoide und Retikulumzellen; ihre Herkunft von einer besonderen Stammzelle lehnt er ab.
Rohr (1960) sieht die unter normalen und krankhaften Bedingungen im Blut auftretenden Monocyten als Produkte verschiedener, auf eine ähnliche Zellform hin konvergierender Entwicklungsrichtungen an. Der unter normalen Verhältnissen immer im Blut vorhandene Monocyt stammt seiner Auffassung nach aus dem Knochenmark und ist also ein myeloischer Monocyt; der Autor betont aber, daß eine wohlfundierte Ableitung von einem Monoblasten, Myeloblasten oder einer myeloischen

Retikulumzelle bisher morphologisch nicht sicher gelungen ist. Bei bestimmten Reizzuständen sollen Abkömmlinge des RHS, hauptsächlich aus extramedullären Organen, unter Monocytengestalt ins Blut ausgeschwemmt werden, z.B. bei Endocarditis lenta (Monomakrophagen, Histiomonocyten). Diese beiden Monocytentypen, welche beide phagocytieren, sollen nicht identifiziert werden, weil nach neuen histochemischen Ergebnissen sich cytologische Unterschiede darstellen lassen. Als zweiter pathologischer Monocytentyp werden die nichtphagocytierenden Lymphomonocyten bei Viruserkrankungen beschrieben. Dieser Auffassung nach können die normalen Blutmonocyten von den Zellen der lymphatischen Reaktion morphologisch und strukturell abgegrenzt werden. Auch R i n d (1958) trennt auf Grund phasenoptischer Bilder Monoblasten und Promonocyten des Knochenmarkes einwandfrei einerseits von den Zellen der granulocytären Reihe, andererseits von den Monocytoiden oder Drüsenfieberzellen. Bei den Plasmazellen unterscheidet er zwei Typen, die Reihe der Knochenmarksplasmazellen und ihnen morphologisch ähnliche Elemente, bezeichnet als "Plasmazellen mit großem lockerem Zellkern", die im Peripherblut bei Hepatitis epidemica gefunden werden. Die letzteren dürften den Blutplasmazellen M o e s c h l i n s entsprechen. Diesen Auffassungen nach können die Elemente der lymphatischen Reaktion weder mit den "echten" Knochenmarksplasmazellen einerseits, noch mit Monocyten andererseits identifiziert werden, wie das anfangs so oft geschehen ist und wodurch erhebliche Verwirrung in der Terminologie verursacht wurde. K l i m a (1952) hat die Zellen der lymphatischen Reaktion trotz der uneinheitlichen Morphologie auf wenige Grundformen zurückgeführt. Er läßt sie aus den Gliedern der lymphocytären Entwicklungsreihe durch reaktive Umbildung entstehen und definiert sie als genetisch einheitliche Zellgruppe. Damit schreibt er den Lymphocyten und Lymphoblasten eine sehr weitgehende reaktive Umbildungsfähigkeit zu und unterscheidet, je nach Intensität des Reizes, drei Phasen der Umwandlung:

1.) In der Phase I, also bei wenig intensivem Reiz, entstehen durch Auflockerung des Kerns und Verbreiterung des Plasmasaumes mit zunehmender Basophilie die lymphocytären Reaktions- oder Reizungsformen. Ihre Kerne sind oft gebuchtet oder gelappt.
2.) Bei stärkerem Reiz werden diese Veränderungen ausgeprägter, der Kern quillt weiter auf, die anfänglich schollige Chromatinstruktur wird zart, Nukleolen werden sichtbar, Mitosen können jetzt beobachtet werden; die in dieser zweiten Phase entstehenden Zellen bezeichnet der Autor als lymphoblastische Reaktionsformen.
Die Zelltypen der Phase I und II bilden zusammen das Substrat der klassischen lymphatischen Reaktion. Bei Nachlassen bzw. Aufhören des Reizes bilden die Veränderungen an Kern und Cytoplasma sich langsam zurück, die Reaktionsformen nehmen wieder die Gestalt normaler Lymphocyten an, so daß die postinfektiöse Lymphocytose resultiert.
3.) Reize stärkster Intensität können eine III. Phase reaktiver Umbildung hervorrufen, es entstehen auffällig großkernige Reizungsformen, die dann in chronisch entzündlichem Gewebe, seltener auch im Blut anzutreffen sind. Die Kernvergrößerung soll hier nicht mehr allein auf Kernquellung, sondern auf gleichzeitige Zunahme der Kernmasse zurückzuführen sein, große Nukleolen sind sichtbar. Diese Zellen sind nach Klimas Ansicht identisch mit den von mehreren Autoren (Tischendorf, Moeschlin u.a., s.o.) beschriebenen retikulären Stammzellen des lymphatischen Gewebes; Klima sieht in ihnen jedoch im Gegensatz zu diesen Autoren keine Stammformen, sondern das Ergebnis eines hohen Grades reaktiver Umbildung von Lymphoblasten und Lymphocyten, deren Höhepunkt und Extrem schließlich in Hodgkin- und Sternbergschen Riesenzellen erreicht wird. Die Lymphogranulomatose wird demnach den reaktiven Vorgängen zugerechnet. Ebenso ist Begemann (1953) der Ansicht, daß das bei Lymphogranulomatose gefundene cyto-

logische Bild von Veränderungen des lymphatischen Gewebes abgeleitet werden kann, wie sie bei verschiedensten Antigeneinwirkungen zu sehen sind. Er führt dabei diese intensivsten aller reaktiven Veränderungen nicht nur auf einen Reiz, sondern auf einen dauernden Überreizungszustand zurück, in dessen Entstehung Entgleisung übergeordneter Regulationsmechanismen eine Rolle spielt.

Über die Bedeutung der lymphatischen Reaktion ist bis heute nichts Sicheres bekannt. Die Vermutung, daß die Blutplasmazellen selbst Antikörper bilden, hat sich bisher nicht bestätigt. Ob sie dennoch eine Funktion in der Antikörperbildung haben oder nur Ausdruck einer vermehrten, vielleicht gleichzeitig überstürzten und dadurch morphologisch veränderten Lymphopoese infolge allgemeiner Teilnahme der Lymphocyten an Immunisierungsprozessen sind, ist ungewiß. Die im Folgenden beschriebenen Untersuchungen wurden angestellt, um zu erforschen, bei welcher Art von Erkrankungen lymphatische Reaktionen generell auftreten, ob ihr Ausmaß eine Beziehung zur Schwere des Krankheitsprozesses aufweist, ob Zusammenhänge mit Veränderungen des übrigen zellulären oder des humoralen Blutbildes bestehen, ob aus dem Bild der lymphatischen Reizformen ihre Genese ersichtlich und ein Schluß auf das teleologische Prinzip der lymphatischen Reaktion erlaubt ist.

Eigene Untersuchungen

VI. Gang der Untersuchungen

Krankengut

Meine Untersuchungen wurden durchgeführt an insgesamt 187 Patienten der II. Medizinischen, der Hals-Nasen-Ohren- und der Chirurgischen Klinik der Universität München. Diese Patienten litten überwiegend an entzündlichen, aber auch an degenerativen und Stoffwechselerkrankungen. Eine Zusammenstellung der einzelnen Krankheitsbilder bringen die Tabellen I, II u. IIIa. Darüber hinaus erstreckten sich die Untersuchungen auf 20 Blutspender der Zentrale des Bayrischen Roten Kreuzes; die Ergebnisse finden sich gesondert auf Tabelle IIIb. (S. 68 - 72)

Methode

Klima, Beyreder u. Lampar (1949) gaben erstmals eine Methode zur Herstellung von Leukocyten-Anreicherungsausstrichen an, die in der vorliegenden Arbeit etwas modifiziert zur Anwendung kam: von jedem Patienten wurden 4 ccm Blut aus der Cubital-Vene mit 1 ccm 3,8%igem Natrium citricum aufgezogen und anschließend bei 1500 Umdrehungen/Min. zentrifugiert. Nach 5 Min. hatten sich Serum, weiße und rote Blutkörperchen schichtweise voneinander abgesetzt. Dann wurde das überstehende Serum bis auf eine 3 mm dicke Schicht abpipettiert; anschließend wurden dem Leukocytenhäutchen, welches wie ein Seidenpapier dem Erythrocytensediment aufliegt, an mehreren Stellen Zellen entnommen und der Pipetteninhalt auf einen Objektträger dünn ausgestrichen. Auf eine gleichmäßige Beimengung von Serum zu den aufgezogenen Leukocyten und Erythrocyten wurde geachtet, um eine gute Ausstreichbarkeit des Materials zu erzielen: bei zu großer Vis-

kosität geriet der Ausstrich zu dick und war für die Differenzierung der Lymphocyten nicht zu gebrauchen. Die Ausstriche wurden nach von P a p p e n h e i m - U n n a gefärbt. Infolge der Leukocytenkonzentration trat in jedem Gesichtsfeld eine größere Anzahl Leukocyten in Erscheinung und es gelang ohne Mühe, in jedem Präparat jeweils 500 Lymphocyten zu zählen und ihren Reaktionsindex nach K l i m a zu bestimmen, d.h. den Anteil der Reaktions- oder Reizungsformen an allen gezählten Lymphocyten in Prozent.

Fehlerquellen

Von jeder Blutprobe wurden mehrere Ausstriche angefertigt. Öfters waren die Leukocyten in den einzelnen Präparaten prozentual verschieden verteilt. Daraus wurde ersichtlich, daß innerhalb des Leukocytenhäutchens eine Schichtung eintrat. Es wurde hauptsächlich eine Trennung in neutrophile und lymphocytäre Elemente beobachtet, d.h. es konnte vorkommen, daß in einem Ausstrich die Neutrophilen das Bild beherrschten, in einem zweiten die Lymphocyten. Monocyten waren dabei fast immer in beiden Präparaten nachweisbar. Sie schienen sich also nicht deutlich von den anderen beiden Zellarten abzusetzen oder lagen in einer Schicht zwischen ihnen. Die Reihenfolge der Schichtung war bei der geringen Schichtdicke des Häutchens nicht festzustellen. Es wurden jeweils mindestens zwei, oft aber drei oder vier Ausstriche von einer Probe ausgezählt; war eine Schichtung an Hand verschieden ausgefallener Präparate offensichtlich, so wurden je 1 oder 2 Ausstriche mit vorwiegend neutrophilen Leukocyten und einer oder zwei mit mehr Lymphocyten differenziert. Auch in den von Neutrophilen beherrschten Ausstrichen konnte immer eine genügende Anzahl von Lymphocyten gefunden werden. Beim Vergleich wurde keine wesentliche Differenz der Reaktionsindices nachgewiesen. Offenbar werden die lymphocytären Reizungsformen mit den normalen Lymphocyten sedimentiert, die größeren zum geringen Teil vielleicht mit den

Monocyten; da Monocyten in allen Präparaten in relativ gleicher Dichte vorhanden waren, fällt diese Tatsache nicht sonderlich ins Gewicht. Die Leukocytenschichtung war also, wie die vergleichenden Zählungen zeigten, als Fehlerquelle weitgehend auszuschalten, weil als endgültiger Reaktionsindex immer erst der aus allen Zählungen einer Probe errechnete Durchschnitt verwendet wurde.

Der lymphatische Reaktionsindex wurde jeweils den in Routineuntersuchungen ermittelten Werten des übrigen zellulären und des humoralen Blutbildes gegenübergestellt. Dabei wurde darauf geachtet, daß die Zeitpunkte der Blutentnahmen einerseits für die Routineuntersuchungen im großen klinischen Labor, andererseits für meine Präparate möglichst nahe beieinander lagen. Bei akut entzündlichen Prozessen wurden nur Befunde verwertet, die höchstens 4 Tage vor oder nach meiner Blutentnahme erhoben waren, bei chronischen Entzündungen galt ein Spielraum bis zu 8 Tagen; nur in Fällen, in denen die Werte an Hand der Krankengeschichte über Wochen oder Monate als im Prinzip gleichbleibend verfolgt werden konnten, wurden auch zeitlich weiter entfernt gelegene Befunde verwendet, wenn keine günstigeren vorhanden waren. War der zeitliche Abstand der vom Labor durchgeführten Untersuchungen zu den meinigen, gemessen an der Akuität des Krankheitsprozesses, zu groß, so wurde auf die Laborbefunde verzichtet. Die Gegenüberstellungen finden sich in den Tabellen IIIb bis X auf S. 72 - 79.

VII. Ergebnisse der Untersuchungen

Das Lymphocytenbild

Im normalen Blutbild werden kleine, mittlere und große Lymphocyten unterschieden, deren Cytoplasma mittel- bis hellbasophil ist. Dabei weisen die großen Formen meist die lichtesten Farbtöne auf, ihr breites Cytoplasma wirkt oft

opaleszent oder hyalin. Ihre teilweise eingebuchteten Kerne sind zarter strukturiert, die Chromatinsubstanz ist feiner verteilt als in den runden oder ovalen, kompakten Kernen der kleinen Lymphocyten, deren Chromatin in groben Balken mit stark verwaschenen Grenzen erscheint; von S a n d - k ü h l e r (1949) wird seine Verteilung mit Gebirgszügen auf einer Landkarte verglichen. Kleine Lymphocyten haben nicht nur mittelblaue, sondern teilweise auch ganz schmale, dunkel-basophile Protoplasmasäume. Nukleolen wurden in den dünnen Ausstrichen bei ca. 25 - 50% aller Lymphocyten gesehen; sie waren klein, rund, meist in der Einzahl, zuweilen waren sie aber auch paarweise, dann in großen Lymphocyten, aufzufinden. Azurgranula wurden in verschiedener Grösse und Anzahl beobachtet, häufiger, aber nicht ausschließlich in großen Lymphocyten. Manchmal waren sie staubfein, fast wie in Monocyten, manchmal wirkten sie wie grobe Einschlüsse, meist waren sie in einem Präparat in allen Größen nebeneinander vorhanden, auch innerhalb einer Zelle verschieden. Besonderheiten in der Verteilung werden später besprochen.

Es muß hier eine Bemerkung über die Nomenklatur der Lymphocyten eingefügt werden. Es wurden große, mittlere und kleine Lymphocyten im peripheren Blut beschrieben. Diese Einteilung der Blutlymphocyten wird nur im deutschen Sprachgebiet vorgenommen. In der angelsächsischen Literatur dagegen werden unter großen Lymphocyten basophile Stammzellen und Germinoblasten des lymphatischen Gewebes verstanden, unter mittleren Lymphocyten Lymphoblasten; die Blutlymphocyten gelten als kleine Lymphocyten. Hier wird die im deutschen Sprachgebrauch übliche Einteilung beibehalten, wie es vorstehend geschah, die Vorstufen werden mit besonderem Namen belegt.

Das Bild der lymphatischen Reaktion

Die lymphatischen Reaktions- oder Reizungsformen treten unter vielerlei Gestalt im strömenden Blut auf. Folgende Merkmale dienen zu ihrer Charakterisierung:

Cytoplasma: Verbreiterung des Cytoplasmasaumes über den des großen Lymphocyten hinaus. Zunahme seiner Basophilie und Änderung seiner bei normalen Lymphocyten meist homogenen Beschaffenheit zu inhomogenem, wolkigen bis stark vakuolisierten Aussehen.
Kern: Einerseits Auflockerung der Chromatinstruktur und Aufquellen des Kerns bis zu Bläschenform oder andererseits Annahme einer ungewöhnlichen Grobscholligkeit, wobei die einzelnen Chromatinschollen durch weiße Fugen voneinander getrennt erscheinen. Selten auch regelrechte Radspeichenstruktur wie in proteinbildenden Plasmazellen.
Kernkörperchen: Vergrößerung des Nukleolarapparates entweder durch Vergrößerung einzelner Nukleolen oder durch ihre zahlenmäßige Vermehrung oder durch beides zusammen. Diese Veränderungen waren hauptsächlich in aufgelockerten Kernen zu sehen. Nukleolen kommen aber in geringerem Maße auch in grobscholligen Kernen vor. Es wurden bis zu 5 Nukleolen in einer Zelle beobachtet.

Die Kernformen sind sehr variabel: Die Kerne können rund, oval, nieren- oder hörnchenförmig, gebuchtet oder gelappt sein; auch ausgesprochene Hantel- oder Kleeblattformen und Zweikernigkeit treten auf.

Diese Kennzeichen treten in verschiedenen Kombinationen an einer Zelle auf, daraus resultiert die Polymorphie der Elemente der lymphatischen Reaktion. Die Kern-Plasma-Relation ist sehr unterschiedlich und scheint keiner Regel unterworfen. Einen Überblick vermitteln die am Schluß der Arbeit befindlichen Abbildungen. Wegen der Vielgestaltigkeit der Zellen wurde nur der Reaktionsindex bestimmt und auf die Unterteilung in lymphocytäre und lymphoblastische Reaktionsformen, wie K l i m a sie vorgenommen hatte, verzichtet, da sie sich nicht ohne starke Schematisierung durchführen ließ. Nukleolen konnten nämlich nicht ohne weiteres als Kriterium dienen, da sie gleichermaßen in großkernigen und kleinkernigen Zellen vorkamen, allerdings in den großkernigen in der Regel in größerer Zahl. Das Ausmaß

der Kernauflockerung und der Grad der Plasmabasophilie waren unabhängig von der Zellgröße und der Kern-Plasma-Relation. Die Bilder 1 - 4 wurden aus verschiedenen Präparaten zusammengestellt; dabei wurde keine besondere Ordnung oder Reihenfolge eingehalten, sondern solche beim Differenzieren gefundenen Zellen mit Wasserfarben gemalt, welche entweder als besonders typische Elemente der lymphatischen Reaktion erschienen oder auf Grund selten vorkommender morphologischer Eigentümlichkeiten bemerkenswert waren. Die Bilder wurden anschließend auf Kodak-Colorfilm aufgenommen. Die Photographien 5 - 10 wurden von Ausstrichen direkt angefertigt. Mitosen, von denen eine abgebildet ist, wurden extrem selten gesehen, im Ganzen nur dreimal. (Abb. auf S. 86)

Die Trennungslinie zwischen normalen Lymphocyten und Reizungsformen ist manchmal sehr schwer zu ziehen, weil fließende Übergänge vorkommen. Im Interesse einer möglichst klaren Abgrenzung wurden nur Zellen, bei denen eines oder mehrere der oben verzeichneten Merkmale ausgeprägt waren, zu den Reizungsformen gerechnet. Hatte zum Beispiel eine Zelle einen Plasmasaum, der so breit wie der eines großen Lymphocyten, aber stark basophil war, so wurde sie dazu gezählt; eine Zelle mit ebenso weitem, aber hyalinen Protoplasma hingegen galt als normaler großer Lymphocyt. Meist, aber nicht obligat, war bei diesen "Übergangsformen" auch der Kern bereits etwas verändert; dadurch wurde die Differenzierung dann erleichtert. Es wurden auch Zellen beobachtet, welche bei noch normalem Protoplasma eine bereits deutlich veränderte Kernstruktur zeigten; diese wurden ebenfalls zu den Reizungsformen gezählt. Waren die Merkmale nur so wenig angedeutet, daß man sich über die Zuordnung der entsprechenden Zellen nicht schlüssig werden konnte, so wurden sie immer den normalen Lymphocyten zugeteilt.

Keine der gefundenen Zellen war spezifisch für irgendeine bestimmte Erkrankung oder Krankheitsgruppe; jeder Zelltyp konnte bei den verschiedensten Krankheitsbildern gefun-

den werden. Allerdings konnte, je nach Verlaufsform des Prozesses, der eine oder andere Zelltyp vorherrschend sein. So sind als besondere Gruppe einige Viruserkrankungen hervorzuheben, welche einen hohen Reaktionsindex aufwiesen: die infektiöse Mononukleose, ein Fall von Herpes zoster und eine sehr akute Herpes-Angina (wahrscheinlich eine von vier Verlaufsformen der Bornholmer Krankheit). Sie wiesen übereinstimmend einen höheren Prozentsatz großer, hellbasophiler, weit-plasmatischer Reizungsformen mit sehr locker gebauten, streifig gezeichneten und bis zu fünf großen Nukleolen enthaltenden Kernen auf als die übrigen Virusinfektionen (Hepatitis epidemica, Masern), bei denen etwa zur Hälfte die typischen "lymphatischen Plasmazellen" mit und ohne Nukleolen gefunden wurden. Die großen hellen Formen entsprechen den Zellen, die von vielen Autoren durch den Ausdruck "Monocytoid" gekennzeichnet werden. Sie lassen sich in der Regel von den Monocyten abgrenzen, da deren Cytoplasma einen anderen Farbton aufweist, nämlich zartrauchblau bzw. blaugrau, und die staubfeinen Granula enthält; die Kerne der Monocyten sind durch andersartigen Bau charakterisiert: sie sind retikulär gezeichnet und zeigen eigentümliche Verdichtungszonen, in denen gewissermaßen mehrere Stränge des Chromatinnetzes zusammenlaufen oder das Netz zusammengeschoben erscheint, nicht nur an den Stellen, wo wirklich zwei Segmente stark gelappter Kerne aufeinanderliegen. Die Abbildungen mögen das verdeutlichen. Diese charakteristischen Chromatinverdichtungen fehlen in den "Monocytoiden" Reizungsformen. Der Ausdruck "Blutplasmazellen" ist hier bewußt aus Gründen der Anschaulichkeit beibehalten worden, eingedenk der Tatsache, daß sie von den Knochenmarksplasmazellen unterschieden werden müssen. Einige an Lymphogranulomatose erkrankte Patienten, bei denen der Beginn des Leidens besonders akut war und deren Blutbilder in diesem Stadium untersucht wurden, wiesen ganz ähnliche Bilder auf wie sie bei den drei erstgenannten Virusinfekten gefunden wurden. Bei sehr protrahiert verlaufenden Lymphogranulomatosen wurden mehr

Formen mit stark basophilem Protoplasma und besonders gebuchteten oder hantelförmigen Kernen beobachtet; in einem Fall traten im Endstadium ungewöhnlich große dunkelblaue Zellen auf mit bizarren Kernen in der Gestalt meist vierblättriger Kleeblätter (Mitosehemmungsfiguren) und Absprengung von Kernfragmenten, etwas häufiger als sonst auch zweikernige Formen; mehrkernige konnten nicht nachgewiesen werden.

Die ausgeprägteste "plasmazelluläre" Reaktion war bei Typhus abdominalis zu finden, hier beherrschten die betont dunkelbasophilen Formen das Bild. Häufiger als bei anderen Erkrankungen wurde exzentrische Lage von Kernen angetroffen, deren Struktur sehr grobschollig war, das Chromatin machte oft einen verklumpten Eindruck; daneben waren aber auch viele Zellen mit feinstrukturierten, nukleolenhaltigen Kernen zu sehen, deren Plasma tiefblau war. Die hell-basophilen Elemente waren in der Minderheit. Ähnliche Befunde, wenn auch weniger signifikant, wurden in mehreren Fällen von Colitis ulcerosa erhoben. Die Zellbilder bei allen übrigen untersuchten Erkrankungen bewegten sich zwischen diesen beiden gewissermaßen als Extreme zu bezeichnenden Arten lymphatischer Reaktion: der vorwiegend "monocytoid" gekennzeichneten einerseits und der mehr "plasmazellulären" andererseits. Es muß jedoch betont werden, daß damit nicht zweierlei Art von Reaktion gemeint ist, sondern es soll lediglich der Tatsache Ausdruck gegeben werden, daß in dem bunten Bild der lymphatischen Reaktion der eine oder andere Zelltyp vorherrschen kann; im übrigen waren stets viele Übergänge zwischen den morphologisch unterschiedlichen Zellen vorhanden.

Es sollen noch einige Besonderheiten aufgeführt werden. In etlichen Präparaten wurden - sehr vereinzelt - "blasten"-artige Zellen mit drei bis vier kleinen Nukleolen gesehen (Abb. 3 u. 10). Von den meisten Autoren werden den Lymphoblasten nur 1 - 2 Nukleolen zugebilligt, so daß diese nicht ohne weiteres mit ihnen identifiziert werden konnten. Eigenartigerweise traten die genannten "blasten"-artigen, sehr

jugendlichen Elemente nur bei gleichzeitig bestehender granulocytärer Linksverschiebung auf (wobei häufiger Myelocyten, seltener auch Promyelocyten gefunden wurden). Da ihre Ähnlichkeit mit Myeloblasten groß ist, wurde an eine Ausschwemmung einzelner dieser Zellen gedacht. Die Methode des Anreicherungsausstriches bietet ja die Möglichkeit, in dem dichten Leukocytenrasen auch seltenste Zellformen aufzufinden. Natürlich habe ich für meine Vermutung keinen Beweis. Auch der Übertritt von Monoblasten ins Blut wurde in Erwägung gezogen; bei der Unsicherheit ihrer Existenz überhaupt und der umstrittenen Abstammung der Monocyten eine ebenso vage Vorstellung. Jedoch sollen diese "Blasten" Erwähnung finden, weil sie in den Ausstrichen mehrerer Patienten und öfters in der Mehrzahl gefunden wurden; ebenso, etwas häufiger als diese Blasten, Zellen, die ihrem Aussehen nach der monocytären Reifungsreihe entstammen könnten. Das eingehende Studium des Ausstriches einer Monocytenleukämie (Diagnose gesichert) und Vergleich der Vorstufen mit den von mir gefundenen Zellen machten es wahrscheinlich, daß letztere den Promonocyten entsprachen. Ihre Abgrenzung von "monocytoiden" Reizungsformen ist schwer, doch läßt das Cytoplasma der Promonocyten schon einen zartgrauen Schimmer erkennen, und die staubfeinen Granula beginnen von einer kernnahen Stelle sich darüber auszubreiten. Das blaue Cytoplasma der Reizungsformen läßt den leicht grauen Unterton vermissen.

Azurgranulierte Reizungsformen wurden öfters beobachtet, wenn auch pro Ausstrich nur in geringer Zahl; diese Azurgranula waren immer wesentlich größer als die Granula in Monocyten und ihren Vorstufen und nie so dicht gelagert (s.Abb. 2 u. 4).Sie scheinen den in einem Teil der Blutlymphocyten vorhandenen Azurgranula zu entsprechen.

Das Blutbild eines Patienten mit generalisierter Lymphosarkomatose kam zur Beobachtung. Im Differentialblutbild waren 79% Lymphocyten und 11% Monocyten bei 4% Segmentkernigen und 6% Eosinophilen vermerkt. Meine Differenzierung der

Lymphocyten ergab 50% atypische Zellen; von den Elementen der lymphatischen Reaktion - mehr "monocytoiden" als "plasmazellulären" Formen - waren alle Übergänge zu Riesenzellen mit schwach bläulich getöntem Protoplasma, bizarren, locker-streifig gezeichneten Kernen und ungewöhnlich großen, unregelmäßig gestalteten Nukleolen vorhanden. (Eine dieser Zellen siehe auf Abb. 1).

Abgrenzung des Normbereichs für den lymphatischen Reaktions-Index

Es wurde mehrfach in der Literatur darauf hingewiesen, daß lymphatische Reizungsformen vereinzelt im Blut klinisch Gesunder vorkommen. Von mehreren Personen (Studenten, Mitarbeitern), bei denen keinerlei Krankheitserscheinungen festzustellen waren, wurden die lymphatischen Reaktions-Indices bestimmt: die Werte lagen stets unter zwei Prozent. Ausgehend von der Annahme, daß Dauerspender der Blutspenderzentrale des Bayrischen Roten Kreuzes, welche ständig ärztlich überwacht werden, am ehesten als klinisch gesund zu betrachten sind, wurden jeweils mehrere Ausstriche von insgesamt 20 Spendern untersucht, um den Normbereich des lymphatischen Reaktions-Index zu ermitteln. Es zeigte sich überraschend, daß die Indices bei einigen Spendern höher lagen, als ich vermutet hatte. Das Bluteiweißbild, elektrophoretisch bestimmt, ließ ebenfalls in mehreren Fällen Abweichungen von der Norm erkennen. Dabei fanden sich die erhöhten lymphatischen Reaktions-Indices nicht immer bei den Personen, welche auch Verschiebungen der Bluteiweißfraktionen aufwiesen. Tabelle III b (S. 72) mag die Verhältnisse verdeutlichen. Bemerkenswert ist, daß in beiden Fällen einer stärkeren Alpha-Globulinvermehrung der lymphatische Reaktions-Index erhöht war. Von 5 Fällen mit Gamma-Globulinvermehrung zeigten 2 einen erhöhten lymphatischen Reaktions-Index. Auffällig war in einem Falle bei normalem Bluteiweißbild eine deutliche lymphatische Reaktion (lymphatischer Reaktions-Index 5,0%). Hier kann ein akuter Infekt als Ursache angenommen werden, entsprechend der Bedeutung der

lymphatischen Reaktion, welche unter Berücksichtigung aller Befunde später abgehandelt wird. E m m r i c h (1953) weist darauf hin, daß bei zahlreichen Infektionskrankheiten keine nennenswerten Veränderungen der Bluteiweiße oder nur geringe Abweichungen in Richtung der Entzündungskonstellationen zu finden sind. Differentialblutbilder der Leukocyten liegen von den Blutspendern nicht vor.

Meine Befunde deuten darauf hin, daß nicht alle Blutspender unbedingt als klinisch gesund anzusehen sind und daß kurzdauernde akute Infekte infolge der in weiterem Abstand stattfindenden ärztlichen Kontrolluntersuchungen der Beobachtung entgehen können. Den Ursachen der erhöhten Indices konnte im Einzelnen nicht nachgegangen werden. Der durchschnittliche lymphatische Reaktions-Index der untersuchten Blutspender lag - unter Einbeziehung der erhöhten Werte - bei 2 %. Da die übrigen gesunden Personen höchstens 2 % lymphatische Reizungsformen aufwiesen, meist aber weniger, wurde ein lymphatischer Reaktions-Index von 2 % als kritischer Grenzwert angenommen; der Normbereich des Gesunden liegt demnach zwischen 0 und 2 %, wobei ein Index von 0 % aber niemals gefunden wurde. Qualitative Besonderheiten der lymphatischen Reaktion beim Gesunden konnten nicht festgestellt werden, es kamen gleichermaßen große und kleine Reizungsformen vor, die Färbung ihres Cytoplasmas reichte vom hellen bis zum tiefdunklen Blau, ihre Kerne waren grobschollig oder feinkörnig strukturiert und wiesen zum Teil Nukleolen auf. Es waren also alle Zellen vorhanden, die auch bei den verschiedensten Erkrankungen in wechselnder Häufigkeit gefunden werden.

Gliederung des Untersuchungsgutes nach humoralen Entzündungskonstellationen

In den Tabellen I, II und IIIa wird ein Überblick über das gesamte untersuchte Krankengut gegeben. Die darin aufgeführte prozentuale Verteilung der lymphatischen Reizungs-

formen auf die einzelnen Krankheitsbilder läßt erkennen, daß die lymphatische Reaktion nicht virusspezifisch, auch nicht allein erregerbedingt ist, sondern durch vielerlei Noxen und Reize ausgelöst werden kann und in Beziehung zu jeglichem Immunkörpergeschehen gesetzt werden muß. In den Tabellen IV bis X sind die untersuchten Fälle nach den von Wuhrmann und Wunderly (1957) eingeführten, hier etwas modifizierten Entzündungskonstellationen geordnet und zu entsprechenden Gruppen zusammengefaßt. Diese Zuordnung gründet sich auf das jeweilige humorale Zustandsbild; dieses wurde aus den Ergebnissen folgender Untersuchungen, vom klinischen Laboratorium routinemäßig vorgenommen, ersichtlich: Der refraktometrischen Gesamteiweißbestimmung, der papierelektrophoretischen Serumproteinfraktionierung und einiger unspezifischer Bluteiweißreaktionen zur Prüfung der Kolloidstabilität des Plasmas: der Messung der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit nach Westergreen, des Weltmannschen Koagulationsbandes, der Takata-Probe, des Thymoltrübungstestes und der Cadmiumsulfatreaktion. Für die Zuordnung zu den Entzündungskonstellationen waren die genauen Werte ausschlaggebend. Da die Aufführung dieser einzelnen Werte in Zahlen in den Tabellen wegen mangelnder Übersicht wenig zweckmäßig erschien, wurde hier eine graphische Darstellung bevorzugt, ebenso zur Aufzeichnung der absoluten Zahlen der neutrophilen Granulocyten, Monocyten und Lymphocyten. Die absoluten Zellzahlen wurden aus der mit üblicher Methode durchgeführten Gesamtleukocytenzählung und Differenzierung von 100 Zellen im panoptisch gefärbten Blutausstrich errechnet. (Zeichenerklärung siehe S. 71)

Folgende Konstellationsgruppen, modifiziert nach Wuhrmann und Wunderly (1957), wurden unterschieden:

1.) <u>Ausgeprägt akut-entzündliche Prozesse</u> mit folgenden Kennzeichen: Gesamteiweiß unverändert oder leicht vermehrt, Blutsenkung deutlich beschleunigt, Zunahme der alpha-2, öfters auch der alpha-1-Globuline, in späteren Stadien dazu der gamma-Globuline, auf Kosten der Albumine entsprechend dem einseitig-inversen Regulationsmechanismus der Bluteiweiß-

fraktionen (W u h r m a n n und W u n d e r l y 1957); stark verkürztes W e l t m a n n - Band, negative Takatareaktion, meist positive Cadmiumsulfatreaktion und unterschiedlicher Ausfall des Thymoltrübungstestes. Durchschnittlicher lymphatischer Reaktions-Index dieser Gruppe: 9,2 % (Tabelle IV u. V auf S. 73 u. 74).

2.) Leichte, akut-entzündliche Prozesse, bei denen die Zeichen der vorherigen Konstellation nur mäßig ausgeprägt sind.
Durchschnittlicher lymphatischer Reaktions-Index 2,3 %.
(Tabelle V auf S. 74)

3.) Ausgeprägt subakut-chronische, entzündliche und proliferative Prozesse, gekennzeichnet durch meist normales Gesamteiweiß, wenig oder stärker beschleunigte Blutsenkung, gleichzeitige Zunahme der alpha-2-(evtl. auch alpha-1-) und gamma-Globuline; dementsprechend kommen im W e l t m a n n - Band verkürzende und verlängernde Faktoren zur Wirkung, woraus eine mäßige Verkürzung oder ein scheinbar normaler Ausfall (Verschleierung) resultiert; Takatareaktion meist negativ, Thymoltrübungstest einfach oder mehrfach positiv, Cadmiumsulfatreaktion öfter positiv als negativ.
Durchschnittlicher lymphatischer Reaktions-Index 5,3 %.
(Tabelle VI und VII auf S. 75 u. 76)

4.) Leichte, subakut-chronische entzündliche und proliferative Prozesse mit entsprechend geringerer Ausprägung der Entzündungszeichen der vorherigen Gruppe.
Durchschnittlicher lymphatischer Reaktions-Index 2,1 %.
(Tabelle VIII auf S. 77)

5.) Reaktions-Konstellation der Hepatitis, charakterisiert durch normale Gesamteiweißwerte; Blutsenkungsgeschwindigkeit normal oder mäßig beschleunigt, beta- und gamma-Globuline vermehrt, W e l t m a n n - Band verlängert, Takatareaktion in etwa der Hälfte der Fälle positiv, Thymoltrübungstest immer stark positiv, Ausfall der Cadmiumsulfatreaktion wechselnd. In dieser Gruppe sind hauptsächlich infektiöse Hepatitiden zusammengefaßt, aber auch Ikteren anderer Genese, ein Fall von infektiöser Mononukleose und eine subakute Glomerulo-

nephritis.
Durchschnittlicher lymphatischer Reaktions-Index 7,5 %.
(Tabelle VIII u. IX auf S. 77 u. 78)
6.) Ausgeprägt chronisch-entzündliche und zu Narbenbildung führende Prozesse (z.B. schwere indurative Lungentuberkulose, gewisse Formen von Kollagenosen, Endocarditiden usw., auch Leberarrhosen). Kennzeichen: meist erhöhtes Gesamteiweiß, stark beschleunigte Blutsenkungsgeschwindigkeit (außer bei gleichzeitiger Herzmuskelinsuffizienz), sehr starke Zunahme der gamma-Globuline bei oft gleichzeitig leichter Verminderung der alpha-Globuline, Verlängerung des W e l t m a n n - Bandes, in etwa zwei Drittel der Fälle positive Takata-Reaktion; Thymoltrübungstest immer stark positiv, Cadmiumsulfatreaktion häufig positiv.
Durchschnittlicher lymphatischer Reaktions-Index 3,3 %.
(Tabelle IX auf S. 78)
7.) Sehr leicht chronisch-entzündliche Prozesse (Herdinfektionen). Da die in dieser Gruppe untersuchten Personen überwiegend ambulante Patienten der Hals-Nasen-Ohrenklinik waren, liegen nur wenige Laborbefunde vor. In der Regel zeigen sie sehr geringe Abweichungen von der Norm oder entsprechen den Normwerten.
Durchschnittlicher lymphatischer Reaktions-Index 1,5 %.
(Tabelle X auf S. 79)

Die Blutzellbilder, die bei den einzelnen humoralen Entzündungskonstellationen gefunden wurden, waren so uneinheitlich, daß darüber eine regelhafte Aussage nicht ohne weiteres gemacht werden kann. Mehrere neuere Erkenntnisse mögen die unterschiedlichen Zellbefunde erklären: W u h r m a n n und M ä r k i (1960) betonen, daß die zellulären Verschiebungen schneller ausgelöst werden als die Proteinreaktionen, aber weniger lang andauern. Die Eiweißverschiebungen dagegen halten eine längere Latenzzeit ein und überdauern die zugehörige Zellreaktion meist um Tage oder Wochen. Dabei sollen die Proteinverschiebungen den Veränderungen im Gewebssubstrat zeitlich besser entsprechen als die Zellreaktionen. Die Tatsache, daß die Plasmaproteinfraktionen bei einheitlichen Krankheitsgruppen eine relativ geringere Streuung aufweisen als die

Blutzellzahlen, legen nach Ansicht der genannten Autoren den Schluß nahe, daß das Proteinverhalten im Blut einer wesentlich strafferen Regulation (mit unbekanntem Regulationszentrum) untersteht als die Blutzellzahl, da das Hauptwirkungsgebiet der Blutzellen im Gewebe liegt und die Aufrechterhaltung ihrer Zahl im Blute deshalb nicht von primärer Bedeutung für den Organismus ist, während die Proteine im Blut wesentliche Aufgaben zur Aufrechterhaltung der Homöostase übernehmen. Trotzdem auftretende Verschiebungen der Blutproteine werden durch den einseitig-inversen Regulationsmechanismus weitgehend kompensiert. Darüber hinaus soll die Zellreaktion viel leichter und auf viel mehr Einflüsse ansprechen, als die auch ihrer Auslösbarkeit nach viel trägere Eiweißreaktion, soweit diese elektrophoretisch faßbar ist. Hinzu kommt, daß das Blut für meine Präparate in verschiedenen Phasen der Entzündung entnommen wurde. In den seltensten Fällen konnte die Querschnitts- durch eine Längsschnittuntersuchung ergänzt werden. Der Einteilung in Reaktionskonstellationen liegen Befunde zugrunde, die an Kollektiven erhoben wurden. Die Einzelfälle können manchmal gegensätzliche Teilbefunde aufweisen, die im Kollektiv dann nicht zum Ausdruck kommen. Diese Tatsache gilt für das humorale Blutbild so gut wie für das zelluläre; jedoch infolge der größeren Variabilität des Zellbildes für dieses in weit höherem Maße. Sie fällt auch bei der akuten Entzündung mit ihrem gesetzmäßigen Ablauf (neutrophile Kampf-, monocytäre Überwindungs-, und eosinophil-lymphocytäre Heilphase nach S c h i l l i n g (1943) stärker ins Gewicht als bei der chronischen Entzündung.

Unter Berücksichtigung all dieser Faktoren konnten dennoch einige einheitliche Befunde in den Zellbildern erhoben werden: Bei den ausgeprägt akut und subakut-chronisch entzündlichen Prozessen ließ sich wie erwartet mit weitgehender Konstanz die granulocytäre Linksverschiebung nachweisen. Sie erreichte verschiedene Ausmaße. Unter der Reaktionskonstellation der akuten Entzündung war sie in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle gekoppelt mit Erhöhung der absoluten Neutro-

philenzahl, bei der subakut-chronischen Entzündung traf sie ebenfalls oft mit erhöhten, aber auch mit normalen Werten oder mit absoluter Neutropenie zusammen. Bei den leicht verlaufenden Entzündungen treten die Zellverschiebungen in den Hintergrund, ebenso beim Reaktionstyp der Hepatitis.
W u h r m a n n und M ä r k i (1960) stellten fest, daß bei epidemischer Hepatitis die in Anbetracht der Parenchymzellnekrosen erwarteten Reaktionen von Neutrophilen und alpha-Globulinen im Blute und die neutrophile Reaktion im Gewebe fehlen. Sie sind vom Beginn der Erkrankung an ersetzt durch eine parallele Reaktion der Monocyten und gamma-Globuline im Blut und eine Aktivierung des RHS im Gewebe; der Mechanismus dieser eigenartigen Reaktion ist unklar. Damit nimmt die Gruppe der Virus-Hepatitiden eine Sonderstellung ein. Die Reaktionskonstellation der ausgeprägt chronisch entzündlichen und zu Narbenbildung führenden Prozesse zeigt wechselnde Zellbilder, entsprechend der unterschiedlichen Ätiologie der in dieser Gruppe zusammengefaßten Erkrankungen (Lebercirrhose, hepatolenticuläre Degeneration einerseits, bakterielle Endocarditis, Erythematodes andererseits). Das Bluteiweißbild einer ausgeprägten Leberschädigung ist demjenigen der schweren chronischen Entzündung recht ähnlich, die Zellbilder jedoch fallen unterschiedlich aus.

Bei den Lymphocyten wurden folgende Verhältnisse angetroffen:
In der Gruppe der ausgeprägt akut entzündlichen Prozesse waren häufiger absolut verminderte als normale Lymphocytenzahlen zu finden. Erhöhte lymphatische Reaktions-Indices traten gleichermaßen in allen Fällen auf. Wenige Fälle zeigten gleichzeitig eine signifikante Erhöhung der absoluten Lymphocytenzahlen und der lymphatischen Reaktions-Indices, und zwar je ein Fall von allergisch-toxischem Exanthem, Herpes zoster, generalisiert streuender Tuberkulose, Peritonealcarcinose und Colitis ulcerosa peracuta). Ähnlich hohe Reaktionsindices wurden aber in anderen Fällen bei absoluter Lymphopenie erhoben.

In der Gruppe der ausgeprägt subakut-chronischen entzündlichen Prozesse waren die absoluten Lymphocytenzahlen normal oder vermindert, leicht erhöht lediglich in einem Fall von Sepsis.

Unter der Reaktionskonstellation der Hepatitis fand sich eine signifikante Erhöhung nur bei einem Fall von infektiöser Mononukleose, welcher gleichzeitig einen ungewöhnlich hohen Reaktionsindex aufwies.

Bei den ausgeprägt chronischen und zu Narbenbildung führenden Entzündungen vom Cirrhosetyp zeigte sich eine deutlichere Tendenz zur Verminderung der absoluten Lymphocytenzahl als die in den anderen Gruppen.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß eine lymphatische Reaktion im allgemeinen unabhängig von der absoluten Lymphocytenzahl auftreten kann; nur in wenigen Fällen war die erhöhte absolute Lymphocytenzahl durch exzessiv vermehrtes Auftreten lymphatischer Reizungsformen bedingt. Demgegenüber werden bei absoluter Lymphopenie ebenfalls stark erhöhte lymphatische Reaktions-Indices gefunden, z.B. bei der Lymphogranulomatose. In einer eigenen Gruppe sind Blutbilder von "in Heilphase befindlichen Patienten" zusammengefaßt, dazu rechnen weitgehend abgeklungene Infektionskrankheiten und Infekte sowie komplikationslose postoperative Zustände (Tabelle XI auf S. 80). Sie zeigten neben einer nur leichten Erhöhung des lymphatischen Reaktionsindex (im Durchschnitt 2,2 %) eine Besonderheit: Es konnten vermehrt große Lymphocyten mit breitem mittelblauem Protoplasmasaum nachgewiesen werden, die nicht eigentlich den Reizungsformen zugerechnet werden konnten. Offenbar war hier der Ausklang einer lymphatischen Reaktion in eine postinfektiöse Lymphocytose zu beobachten, ein Phänomen, welches bereits K l i m a und Mitarb. (1952) beschrieben haben. Dementsprechend war - soweit Befunde überhaupt vorlagen - eine leicht erhöhte oder normale, niemals aber verminderte absolute Lymphocytenzahl zu finden.

In einer weiteren Tabelle XII auf S. 81 sind Erkrankungen aufgeführt, welche sich nicht unter den humoralen Reak-

tionskonstellationen einordnen lassen: Inaktive Entzündungsprozesse, degenerative und Stoffwechselerkrankungen. In 4 Fällen wurden erhöhte lymphatische Reaktions-Indices ohne wesentliche entzündliche Erscheinungen im übrigen zellulären und humoralen Blutbild festgestellt. Ihre Ursache blieb ungeklärt. (Kurzdauernde Virus-Infekte?) Die Krankheitsbilder sind der Tabelle zu entnehmen.

Die nicht entzündlich bedingten Erkrankungen wiesen im Durchschnitt einen lymphatischen Reaktions-Index unter 2 % auf. Dieser entspricht also dem bei Gesunden gefundenen Wert. Dieser Befund läßt den Schluß zu, daß die lymphatische Reaktion entzündungsbedingt ist und also bei reaktiven Blutbildverschiebungen auftritt. Weiterhin bestätigt er die Grenzen des von mir festgesetzten Normbereiches des lymphatischen Reaktions-Index bei Gesunden bzw. solchen Patienten, die an anderen als entzündlich-reaktiv bedingten Erkrankungen leiden.

Bei der Charakteristik der einzelnen Entzündungskonstellationen wurde der für das jeweilige Kollektiv errechnete durchschnittliche lymphatische Reaktions-Index angegeben. Die Angabe eines solchen Durchschnittwertes wird natürlich den wahren Verhältnissen nicht gerecht, sondern stellt eine erhebliche Vereinfachung dar. Dennoch wird das, was diese durchschnittlichen Zahlen ausdrücken, in der graphischen Darstellung XIII auf Seite 82 deutlich: Hier ist die prozentuale Verteilung auf die Entzündungskonstellationen im einzelnen genau aufgeführt. Beim Vergleich zeigt sich, daß die Durchschnittswerte einen ungefähren Überblick über das Ausmaß der lymphatischen Reaktion unter den einzelnen Entzündungskonstellationen zu geben vermögen. Die lymphatische Reaktion tritt demnach in stärkstem Grade bei ausgeprägt akut entzündlichen Prozessen in Erscheinung und deutet bis zu einem gewissen Grade auf die Schwere des ablaufenden Prozesses. Verlaufsstudien konnten nur in den wenigsten Fällen durchgeführt werden. Folgende Befunde sind zu erwähnen:
Einige an Lymphogranulomatose erkrankte Patienten, deren Blutbilder im Abstand von ein oder zwei Jahren untersucht werden

konnten, zeigten keine erheblichen Schwankungen ihres lymphatischen Reaktions-Index, solange der Verlauf sich nicht wesentlich änderte; doch schien die Polymorphie, vor allem die Kernatypien der lymphatischen Reizungsformen mit fortschreitender Erkrankung zuzunehmen. Plötzliche Exazerbationen fanden in einer Erhöhung des lymphatischen Reaktions-Index ihren Ausdruck. Bei einer mehrmals untersuchten Sepsis wurde festgestellt, daß der lymphatische Reaktions-Index in den fieberfreien und beschwerdearmen Intervallen gleichmäßig erhöht war, während eines Fieberschubes aber über diesen Wert hinaus anstieg, um mit Fieberabfall wieder auf den Intervallwert abzusinken. Bei einer akuten Polyarthritis rheumatica, deren Gelenkserscheinungen unter der Behandlung schnell abklangen, fiel der lymphatische Reaktions-Index innerhalb von 5 Tagen auf die Hälfte seines anfänglich festgestellten Wertes (von 12,4 % auf 6,3 %).

Diese wenigen Beobachtungen reichen nicht aus, um über den Ablauf der lymphatischen Reaktion etwas Sicheres auszusagen. Es wurde jedoch in allen Fällen akut verlaufender Entzündungen der Zeitraum,welcher zwischen Krankheitsbeginn und meinem Untersuchungstermin lag, festgestellt und die Länge der Zeitspanne mit der Höhe des lymphatischen Reaktions-Index verglichen. Bei Berücksichtigung all dieser Beobachtungen zusammen entstand der Eindruck, daß das Abklingen der lymphatischen Reaktion der Besserung des entzündlichen Befundes parallel läuft; demnach könnte eine ständige Kontrolle des lymphatischen Reaktions-Index bei Kenntnis seines Ausgangswertes Aufschlüsse über Verlauf und Akuität des Prozesses geben.

Prüfung der Beziehungen zwischen lymphatischen Reaktionsformen einerseits, einzelnen Serumproteinfraktionen und der Linksverschiebung der neutrophilen Granulocyten andererseits

Um eventuell vorhandene Beziehungen lymphatischer Reizungsformen zu einzelnen Proteinfraktionen des Blutes aufzudecken, wurden die lymphatischen Reaktions-Indices mit ihren

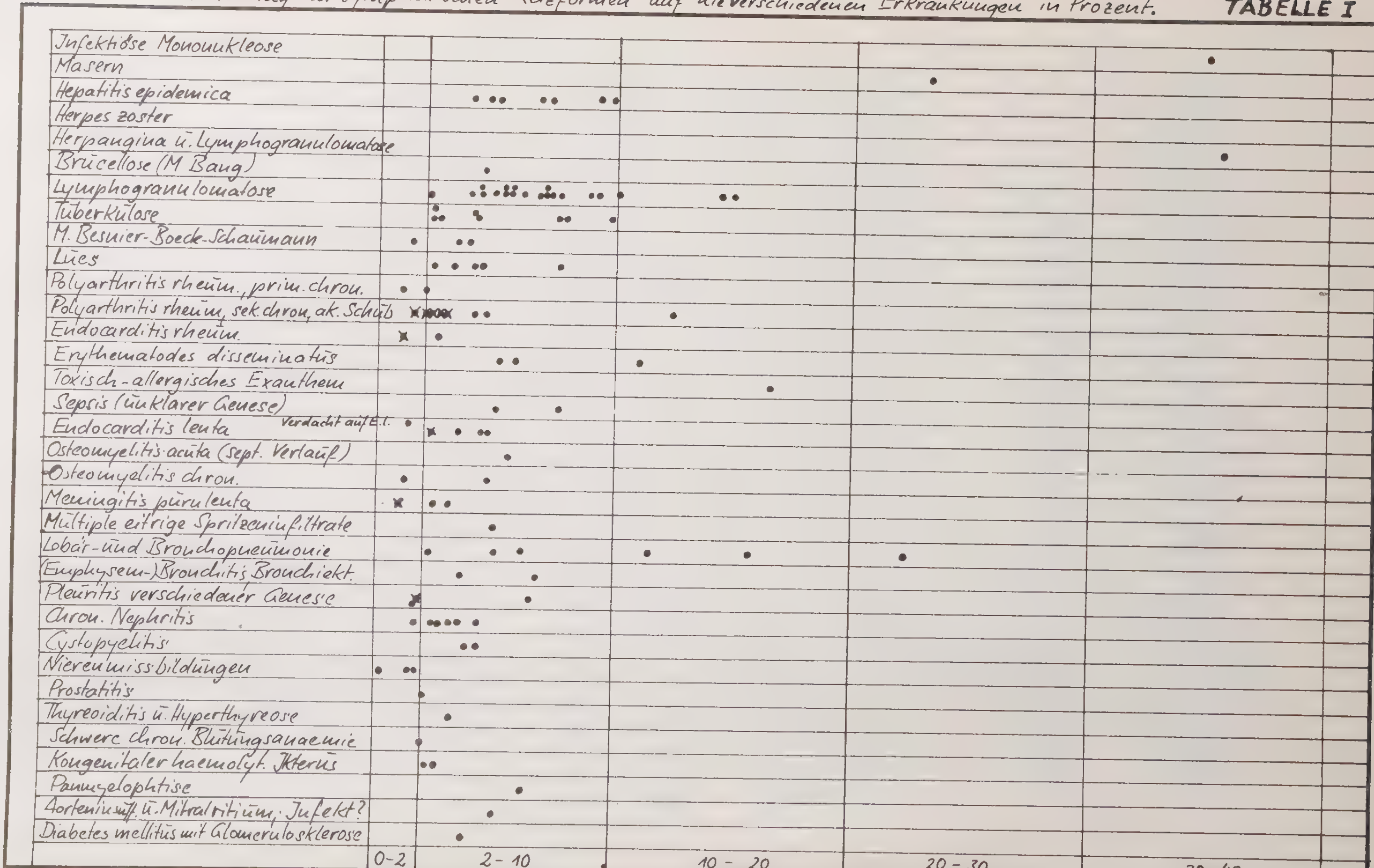
zugehörigen alpha-Globulinwerten in ein Koordinatensystem eingetragen (graphische Darstellung XIV auf Seite 83); in ein zweites Koordinatensystem wurden die lymphatischen Reaktions-Indices mit ihren zugehörigen gamma-Globulinwerten eingezeichnet (graphische Darstellung XV aus S. 84). Die graphischen Darstellungen lassen keinerlei quantitative Abhängigkeit der jeweiligen Größen voneinander erkennen; es besteht also offenbar keine quantitative Parallelität zwischen lymphatischen Reaktions-Indices und einzelnen Proteinfraktionen. Daß abgesehen vom Fehlen quantitativer Korrelationen ein häufiges Zusammentreffen erhöhter lymphatischer Reaktions-Indices mit alpha-Globulinvermehrung, mit gamma-Globulinvermehrung oder mit gleichzeitiger Zunahme dieser beiden Proteinfraktionen festzustellen war, hat seine Ursache in der zeitlich parallelen Mobilisierung zellulärer und humoraler Abwehrmechanismen. Die Grundlage des parallelen Verhaltens ist dabei nach W u h r m a n n und M ä r k i (1960) in einer gleichsinnigen Regulierung durch höhere Zentren zu suchen. Dieselben Überlegungen müssen zur Erklärung des gleichzeitigen Auftretens lymphatischer Reaktionen und neutrophiler Linksverschiebung angestellt werden (Fig. XVI auf S. 85). Nach M o e s c h l i n (1943) und S i e d e und Mitarb. (1954) sollen Neutrophilie und Linksverschiebung einer lymphatischen Reaktion vorausgehen. Wir stellten, wie gesagt, sehr oft zeitliche Parallelität fest, welche auch von D i c k und M ä k e l t (1952), K a b e l i t z (1951) und M ü l l e r (1950) beschrieben wurde. K l i m a (1952) fand bei croupöser Pneumonie schon in den ersten Krankheitstagen unter den zahlenmäßig verminderten Lymphocyten verhältnismäßig viele Reaktionsformen, welche im weiteren Verlauf an Zahl relativ und absolut zunahmen (etwa in der Abwehrphase nach S c h i l l i n g, also zur Zeit von Neutrophilie und Linksverschiebung), und erst mit Entfieberung zahlenmäßig vermindert wurden. Ob die Linksverschiebung früher auftritt und eher verschwindet als die lymphatische Reaktion und da-

durch Überschneidungen der beiden zellulären Reaktionen zustande kommen, oder ob diese zeitlich parallel gerichtet sind, bleibt genauen Untersuchungen vorbehalten.

VIII. Tabellen und graphische Darstellungen, Abbildungen

Die farbigen Abbildungen 1 - 4 wurden mit Genehmigung des Dekanates aus drucktechnischen Gründen nicht gebracht. Sie können im Original Exemplar der Arbeit eingesehen werden.

Verteilung der lymphatischen Reizformen auf die verschiedenen Erkrankungen in Prozent. **TABELLE I**



% lymphatische Reizformen

Verteilung der lymphatischen Reizformen auf die verschiedenen Erkrankungen in Prozent; Forts. **TABELLE I**

	0–2	2–10	10–20	20–30	30–40	
Diabetes mellitus, Unterschenkelbruch		•				
Endangitis obliterans		• •				
Gastritis	•	•				
Lebercirrhose	• •	• • •				
Mechanischer Ikterus	• •					
Cholangitis und Cholangiolitis		✕ ✕				
Cholecystitis		✕				
Asthma bronchiale	•					
Colitis haemorrhagica allergica			•			
Colitis ulcerosa		•	• •			
Typhus abdominalis		•				
Arteriosklerose und Atheromatose	• •	•				
Hyperthyreose	• • •					
Verdacht auf Hypothyreose	•					
Neurofibromatose	•					
Multiple Sklerose						
Verd. auf intra- od. extramedull. Tu. (DD Lymphogranulomatose?)		•				
Alkoholpolyneuritis mit Encephalopath.		•				
Botulismus		•				
Hemiplegie bei multiplen Bienenstichen	•					
Malignome:						
Lymphosarkom (Tumor-Zerfallshöhle)		•				
Lymphosarkomatose						•
Plasmocytom (guter AZ)	•					
Melanom mit generalisierten Metastasen		•				
Osteosarkom		•				
Retroperitoneale Metastase (nach Seminom)	•					
Tu. im Oberbauch, ungeklärt	•					
Pancreaskopf-ca. u. Diabetes mell.		•				
Endotheliom der Pleura	•					
Prostata-ca, multiple Metastasen		•				
Bronchial-ca	•	• • •				
Bronchial-ca mit Lymphangiosis der Lunge und ausgedehnter Peritonealcarcinose			•			

% lymphatische Reizformen

TABELLE IIIa

	0 – 2	2 – 5	5 – 10	10 – 15
Chronische Tonsillitis:				
a) ohne Allgemeinsymptome				
b) mit Allgemeinsymptomen				
Akute Tonsillitis (katarrh.)				
Akute Tonsillitis mit Peritonsillarabszess bds.				
Sinusitis max. polyposa (1-3) und purulenta (4,5)				
Multiple Zahnwurzelgranulome				
Pharyngitis sicca · Laryngitis catarrh.				
Tonsill. chron., Otitis med., Sinusitis max. purul. bds.				
Chron. Tonsillitis und multiple Zahnwurzelgran.				
Chron. Otitis med. bds, Zust. nach Radikalop. (7.Tg)				
Chron. Sinusitis max. bds., " " " (6.Tg)				
Chron. Tonsillitis, Zustand nach Tonsillekt. (5 Tg)				

% lymphatische Reizformen

Zeichenerklärung zu den Tabellen IIIb bis XII

Zelluläres Blutbild	Humorales Blutbild			
Zellzahl	BKS	Refraktometerwert · Gesamteiweiss	Globuline	Weltmannsches Koagulationsband
↑ erhöht → im Normbereich ↓ erniedrigt	↓ beschleunigt → im Normbereich	↑ erhöht → im Normbereich ↓ erniedrigt	↑ vermehrt → im Normbereich ↓ vermindert	← verkürzt I im Normbereich → verlängert $ verschleiert

Die Breite der Pfeile entspricht dem Ausmass der Abweichung von der Norm

Die Länge der Pfeile entspricht dem Ausmass der Verlängerung bzw. Verkürzung.

20 Dauerblutspender der Spenderzentrale München

Humorales Blutbild					lymphat. Reakt. Index
Globuline	α	β	γ		
	→	→	→		0,9 %
	→	→	→		1,1
	→	→	→		1,8
	→	→	→		1,5
	→	→	→		1,3
	→	→	→		1,3
	→	→	→		2,1
	→	→	→		2,3
	→	→	→		2,5
	→	→	→		5,0
	↑	⇑	→		1,4
	→	⇑	→		1,1
	→	(↑)	⬆		0,9
	→	(↑)	↑		1,1
	→	↑	⬆		1,5
	→	→	⬆		2,7
	→	↑	⬆		2,8
	⬆	↑	→		3,2
	⬆	→	→		3,4
				Asthma bronchiale	3,2

TABELLE IV

1.) Ausgeprägt akut-entzündliche Prozesse

Zelluläres Blutbild					Humorales Blutbild									Krankheitsbezeichnung	
Leukoc. absolut	Neutroph. absolut	Linksverschiebung d. Neutroph.	Lymphoc. absolut	Monoc. absolut	BKS	Refr.	Globuline α	Globuline β	Globuline γ	Weltm.	Takata	Thymol	Cadm.		Lymphat. Reakt. Index
⇑	⇑	++	⇓	↑	⇓		⇑	↑	(↑)					Metastasierendes Lymphosarkom mit Tu.-Zerfallshöhle	5,4 %
⇓	⇓	+++	↓	→	⇓	→	⇑	↑	↓	⟵	∅	+	(+)	Lymphogranulomatose	5,2
→		++	↓	↑	⇓	↓	⇑			⟵	∅	+	(+)	Lymphogranulomatose	8,8
⇑	⇑	+	→	→	⇓	→	⇑	↑	↑	⟵		∅	(+)	Lymphogranulomatose	10,0
→	↑	∅	→	↑	⇓	→	⇑	⇑	↑	⟵				Lymphogranulomatose	4,2
→	↑	+++	⇓	↓										Lymphogranulomatose	6,0
↑	↑	(+)	→	↑	↓					⟸	∅	+	+	Lymphogranulomatose	5,2
⇑	⇑	+	→	→	⇓		⇑	→	→	⟵				Lymphogranulomatose	3,8
→	↑	++	↓	↑	⇓		⇑	→	↑	⟸	∅	++	(+)	Verdacht auf Lymphogranulomatose	5,5
↑	↑	+	→	→			↑	→	→					Lymphogranulomatose	4,2
														Lymphogranulomatose	5,6
⇑	Eos ⇑ ↑	∅	↑	→	⇓	↓	⇑	→	↑	⟵	∅	++	+	Lymphogranulomatose	6,8
↑	↑	∅	→	→	⇓	↑	⇑	↑	↓	⟵	+/∅	+	+	Lymphogranulomatose	14,4
⇑	↑	+++	→	↑	⇓	↓	⇑	→	→	⟵	∅	∅	+	Lymphogranulomatose	14,9
→	→	++	↓	↑	⇓	↓	⇑	→	↓	←	∅			generalisiert metastasierendes Melanom	4,9
⇓	↓	+++	⇓	→	↓	→	⇑	(↑)	(↑)	←	∅	+	(+)	Masern	23,1
↑	→	+	⇑	→	↓	→	↑	→	→	←	∅	+	(+)	Herpes zoster	40,0
→	↑	+	↓	→	Hyp. glob. ↓		⇑	↑	↓	⟵	∅	∅	(+)	Schwere Stauungsbronchitis (Re.- u. Li.-Dekompens.)	6,7
⇑	Eos ↑ ⇑	+	→	→	⇓	→	⇑	↑	↓	⟵	∅	+	(+)	Interstit. Nephritis, Lungenabszess, eitrige Conjunctivitis	3,1
↑	↑	++	↓	→	Hyp. glob. →	→	⇑	→	→	←	∅	+	(+)	Narben ca. d. Lunge, Bronchopneumonie bd. Unterlappen	5,0
↑	↑	++	→	↑	⇓	→	⇑	⇑	⇑	⟸	∅	++	(+)	Pleuro-Pneumonie beider Unterlappen	22,2
⇑	↑	(+)	→			⇓	⇑	↑	→	⟵	∅			Pleuritis purulenta	6,5
⇑	⇑	+	(↓)	(↑)	⇓	→				⟵	∅			Cystopyelitis	3,8
⇑	⇑	+	↓	→	⇓	→	⇑	→	↑	←	∅	++	++	Cystopyelitis	4,3
↑	↑	+	→	→	⇓	→	⇑	→	⇓	⟵	∅	∅	(+)	Akute eitrige Meningitis und Kopfschwartenphlegmone	2,4

1.) Ausgeprägt akut-entzündliche Prozesse; Forts.

Zelluläres Blutbild					Humorales Blutbild									Krankheitsbezeichnung		
Leuko absolut	Neutrophil absolut	Linksverschiebung d. Neutrophil.	Lymphocyt. absolut	Monocyt. absolut	BKS	Refr.	Globuline α	Globuline β	Globuline γ	Weltm.	Takata	Thymol	Cadm.		Lymphocyt. Reakt. Index	
↑		+++	↓	⇑	⇓	→	⇑	→	↑	←		∅	+	Osteomyelitis d. linken Femur, sept. Temp.	5	5 %
⇑	⇑	+	↓	↑	⇓	↓	⇑	↑	→	←	∅	∅	+	Multiple eitrige Spritzeninfiltrate b. Diabetes mell.	4	9
(↑)	(↑)	+	↓	⇑	⇓	→	⇑	↑	→	←	∅	∅	∅	Polyarthritis rheumatica acuta	12	4
↑	↑	+	↓	(↑)	⇓	→	⇑	→	→	←	∅	+	+	Polyarthritis rheumatica chron., akuter Schub	4	5
→	→	+	↑	↑	⇓		⇑	↑	↓	←	∅	+	(+)	Verdacht auf generalisiert streuende Tbc.	7	8
→	⇓	++	⇑	→	↓		⇑	↑	→	←				Allergisch-toxisches Exanthem	16	5
↓	↓	+	↓	↓	⇓	→	⇑	→	↑	←	∅	+	+	Chron. subseptischer Infekt unklarer Genese	5	0
↑	↑	+++	→	⇑	⇓	→	⇑	⇑	→	←	∅	+	(+)	Colitis allergica haemorrhagica	11	9
⇑	⇑	++++	→	↑	⇓	⇓	⇑	↑	⇑	←	∅	+	+	Colitis ulcerosa (bei Graviditas mens IV)	11	9
↑	↑	++	↓	→	⇓	→	⇑	⇑	→	←	∅	+	(+)	Colitis ulcerosa mit Pyoderm. serp. ulcerosa u. Polyarthritis	5	1
⇑	⇑	++++	(↑)	↓	⇓	↑	⇑	→	→	←	∅	+	+	Colitis ulcerosa peracuta, multiple Ulcusperforationen	12	9
↓	↓	++	(↑)	→	⇓	→	⇑	→	→	←	∅	+	∅	Peripheres Bronchial-ca mit ausgedehnten Metastasen, Lymphangiosis ca., Peritonealcarcinose	12	9
														Peritonsillarabszess bds, Fieber, starke Drüsenschw.	12	4
														Tonsillitis acuta	3	5

2.) Leichte, akut-entzündliche Prozesse

→	↑	+	↓	→	↓	→	↑	⇑	→	←		∅	+	Stumpfgastritis, Duodenitis	1	9
→	→	+	→	→	↓	↓	↑	↓	→	←	+		(+)	Gastroenteritis (akut) und Leberparenchymschädigung	3	0
↑	↑	+	→	↑	↓	↓	↑	→	→	←				Polyneuritis u. Encephalopathia haemorrh. aut. sup.	2	8
↓						→	↑	→	→	←	∅	+	∅	Asthma bronchiale	1	3

3.) Ausgeprägt subakut-chronische, entzündliche und proliferative Prozesse

Zelluläres Blutbild					Humorales Blutbild									Krankheitsbezeichnung		
Leukoc. absolut	Neutroph. absolut	Linksverschiebung d. Neutroph.	Lymphoc. absolut	Monoc. absolut	BKS	Refr.	Globuline α	Globuline β	Globuline γ	Weltm.	Takata	Thymol	Cadm.		Lymphat. Reakt. Index	
↓	↓↓	+	→ Tumorzellen ↑	→	↓↓	⇑	⇑	→	⇑	$	(+)	++	+	Ausgedehnte Lymphosarkomatose; Sarkomzellen im Blut	53	6 %
↑	↑	+	→	→	↓	↑	↑	↑	↑	←	+/ø	+	(+)	Lymphogranulomatose u. abkling. Hepatitis epidemica	9	2
↑	↑	+	→	↑	↓	→	↑	→	↑	←	ø	+	(+)	Lymphogranulomatose	7	0
↑	↑	ø	↓	(↑)	↓	↓	↑	↑	↑	←	+	++	(+)	Lymphogranulomatose	7	0
↓	↓	+	↓	(↑)	↓	↑	↑	(↑)	↑	$	+	++	+	Lymphogranulomatose	7	1
→	tox. grau ↑	+++	⇓	→	↓	→	↑	↑	↑	←	ø	+	+	Lymphogranulomatose	7	6
→	→	+	→	↑	↓	→	↑	↑	↑	$	ø	++	+	Lymphogranulomatose	2	1
↓	↓	+	↓	→	↓	→	↑	→	↑	←	ø	+	ø	Brucellose (M. Bang)	4	4
					↓	↑	↑	→	↑	←	ø	+	ø	M. Boeck	3	3
↑	↑	++	→	↑	↓	→	↑	→	↑	←	ø	+++	(+)	Verdacht auf atyp. verlauf. M. Boeck; DD lymphogranulomatose	3	8
→	↑	+++	↓	↑	↓	→	↑	↑	↑	←	ø	+	+	Offene, vorwieg. exsudat. Tbc bd. Spitzenfelder u. des Larynx	4	1
→	tox. grau ↑	++	↓	→	↓	↑	↑	→	↑	$	+	++	+	Offene Lungen-Tbc beiderseits	7	5
↑	↑	+	→	↑	↓	→	↑	↑	↑	$	ø	++	+	Vorwiegend proliferative Lungen-Tbc u. Lebercirrhose	2	5
							↑	↑	↑	←				Coxitis tbc. chron. mit Amyloidose, v.a. der Niere	9	8
→	→	ø	→	→	↓	↑	↑	→	↑	←	+	+++	+	Verdacht auf Arthritis tbc (li. Knie) DD Arthritis rheumat.	4	0
							↑	→	↑	←	ø	++	+	Lues latens (seropositiva)	3	1
↓	↓	ø	↓	→			→	↑	↑	$	++	++	+	Lues latens (seropositiva) u. Lebercirrhose	4	0
↑	tox. grau. ↑	++	↓	↑	→	↓	↑	↑	(↑)	←	ø	+	ø	Lues latens (seropositiva) u. dekomp. Aortenstenose	4	3
→	tox. grau →	+	→	→	↓	↓	↑	↑	↑	$				Typhus abdominalis	9	4
↑	↑	++	↓	↑	↓		↑	→	↑	←	ø	+	(+)	Chron. Emphysem bronchitis u. Lobärpneumonie	11	5
↑	↑	++	→	→	↓	→	↑	→	↑	⇐	ø	+	+	Multiple Lungeninfarkte; Infarktpneumonie	6	1
→	→	(+)	→	→	↓	→	↑	→	↑	←	(+)	+++	++	Bronchiektasen, abklingende Bronchitis	3	6
↑	↑	+++	→	↑	↓	→	↑	→	↑	$	+	+++	+	Chron. Pneumonie beider Mittel- u. Unterfelder (larvierte	15	7
														Sept. Verlauf) bei Bronchiektasen; flüchtige Pneumonide		
↑	↑	(+)	→	↑	↓	→	↑	→	↑	←	+	++	+	Chron. karnifizierende Pneumonie beider Unterfelder	2	2
→	→	+	→	→	↓	↓	↑	→	↑	←	ø	+	+	Erythrocytodes diss.? Generalisierte Arteriitis?	5	1
↓					↓	→	↑	↑	↑	$	ø			Recidivier. Thrombophlebitiden; Verd. auf Endangitis oblit.	4	1

3.) Ausgeprägt subakut-chronische, entzündliche und proliferative Prozesse; Forts.

Zelluläres Blutbild					Humorales Blutbild									Krankheitsbezeichnung		
Leuko. absolut	Neutroph. absolut	Linksverschiebung d. Neutroph.	Lymphoc. absolut	Monoc. absolut	BKS	Refr.	Globuline α	Globuline β	Globuline γ	Weltm.	Takata	Thymol	Cadm.		Lymphat. Reakt.	Judex
														Chron. Pyelonephritis, larviert septischer Verlauf	3	5
⇑	⇑	++	↑	↑	⇓	↑	⇑	→	⇑	←	∅	+	(+)	Sepsis seit 2 Jahren; Focus u. Erreger unbekannt	7	6
⇑	⇑	+	→	↑	⇓	→	⇑	→	⇑	←	∅	++	(+)	Bronchial-ca, Atelektase d. li. Oberlappens mit Einschmelzung; Lebermetastasen.	4	6
↓	↓	∅	(↑)	→	→		(↑)	⇑	⇑	$	+/∅	++	(+)	Bronchial-ca (ausgedehnt); Hypasthenia gravis	5	8
					⇓	(↑)	⇑	↑	⇑	←	+/∅	++	+	Bronchial-ca, Verdacht auf Lebermetastasen	3	4
→	→	+	(↑)	→	⇓	→	⇑	→	⇑	←	+/∅	+	∅	Pankreaskopf-ca; Diabetes mell. Prostatahypertroph.	3	8
↓	↓	+	↓	↑	⇓	→	⇑	↑	⇑	←	∅	++	+	Prostata-ca mit Metastasen; chron. Emphys.-Bronchitis	3	6
→	tox. gran. →	+	→	→	⇓	→	→	→	⇑⇑	$	(+)	∅	(+)	Osteosarkom mit Schädelbasismetastase; Bronchiektas.	3	0
→	↓	∅	↑	(↑)	⇓	↑	⇑	→	⇑		++	+	(+)	Endocarditis u. Nephritis; wahrscheinl. rheumatisch	2	3
					⇓	→	⇑	⇑	↑	←	∅	++	(+)	Chron. Nephritis	4	3
⇑	↑	+	→	→	⇓	→	↑	↑	⇑	←	+/∅	+	(+)	Endangitis obliterans	3	4
⇑					⇓		⇑	→	⇑	$	∅	+++	+	Endocarditis lenta mit Herdnephritis	4	6
⇑	⇑	+	↓	(↓)	⇓		↑	↑	⇑	←	∅	++	(+)	Meningitis purulenta	3	0
↑	↑	+	→	(↓)	⇓	→	⇑	↑	↑	←	∅	+	(+)	Zust. nach Tonsillektomie; akuter Schub bei sekundär chron. Polyarthritis rheumatica	4	8

4.) Leichte, subakut-chronische entzündliche und proliferative Prozesse

Zelluläres Blutbild					Humorales Blutbild									Krankheitsbezeichnung		
Leukoc. absolut	Neutroph. absolut	Linksverschiebung d. Neutroph.	Lymphoc. absolut	Monoc. absolut	BKS	Refr.	Globuline α	Globuline β	Globuline γ	Weltm.	Takata	Thymol	Cadm.		Lymphat. Reakt.-Index	
↑	↑	∅	(↑)	→	↓↓	→	↑	↑	↑↑	←	+/∅	+	(+)	Verdacht auf Oberlappen-Tbc; DD Bronchial-ca	2,	3 %
↑	↑	++	↓	→	↓	↓	↑	→	↑	←	∅	+	∅	Bronchial-Ca (Sektion: taubeneigross) Lebermetast.	1,	5
→	→	∅	→	→	↓↓	→	↑↑	→	↑	←	∅	+	+	Schwere allg. Atherosklerose; chron. Stauungsbronchitis	1,	9
↑	Eos. ↑ →	(+)	↑	→	↓	→	↑	↑↑	↑	←	∅	+	(+)	Flücht. Pleuritis sicca l; Pleuritis exsud. re; Tbc-Verdacht	0,	7
→	→	∅	→	↑	(↓)	(↑)	↑	→	↑	↓	∅	++	(+)	M. Boeck; Anfangsstadium	1,	4
↑	↑	∅	↓	(↓)	↓	→	↑	→	→	←	∅	++	(+)	Neurolues; Tabes dorsalis	2,	3
					↓↓									subakut verlaufender Rheumatismus, nicht	2,	0
														genau geklärt. z.zt. guter AZ; kaum Beschwerden		
					↓		↑	→	↑↑					Chron. Sinusitis maxill. purulenta beiderseits	3	0
→	→	(+)	→	→	→	→	→	↑	↑	←	∅	+	(+)	Chron. Tonsillitis. Stumpf-hyperthyreose	2,	2
→					→	→				←	∅	∅	∅	Chron. Tonsillitis, multiple Zahnwurzelgranulome	3,	2
→	→	∅	→	→	↓	→	→	→	→	←	∅	+	(+)	Prostatitis	2,	0

5.) Reaktionskonstellation der Hepatitis

↑↑	→	+	(↑)	↑↑		→	→	→	→	↓	∅			Hepatitis epidemica	9	8
↓	↓	∅	→	→		→	→	↑	↑	→				Hepatitis epidemica	6	7
↑	→	∅	→	↑		→	↓	↓	↑↑	→	∅	+++	+	Serumhepatitis. Zust. nach Endocarditis lenta	9,	2
→	↓	+	→	(↑)		→	→	→	↑↑	→	+	+++	∅	Hepatitis epidemica	7,	2
→	→	+	→	↑		→	→	↑	↑	→	∅	++	(+)	Hepatitis epidemica	3	9
→	→	→	→	→		→	↑	↑	↑	→	∅		∅	Verdacht auf Hepatitis epidemica. Produktiv-	5,	0
														cirrhot. tbc. Prozess im rechten Oberfeld		
→	→	∅	→	→		→	→	↑	↑	→	∅	+++	(+)	Hepatitis epidemica	4,	6
↑↑	↓	+	↑↑	↑↑		→	↓	↓	↑↑			++	(+)	Infektiöse Mononukleose	34,	8
→	→	∅	→	→		→	→	→	↑↑	→		+++		Subakute Glomerulonephritis	1,	7

5.) Reaktionskonstellation der Hepatitis; Forts.

Zelluläres Blutbild					Humorales Blutbild									Krankheitsbezeichnung		
Leukoc. absolut	Neutroph. absolut	Linksverschiebung d. Neutrophilen	Lymphoc. absolut	Monoc. absolut	BKS	Refr.	Globuline α	Globuline β	Globuline γ	Weltm.	Takata	Thymol	Cadm.		lymphat. Reakt.-Index	
→	→	∅	→	→	↓	(↑)	→	→	↑	→	∅	++	(+)	Kongenitaler haemolyt. Ikterus, Lebercirrhose	2,	6
↑	→	∅	↑	→	→	→	→	→	→	→	∅	+	∅	Kongenitaler haemolyt. Ikterus	2,	2
→	→	∅	→	→	⇓	⇑	→	↑	⇑	↓	+	+++	∅	Chron. Ikterus, laparaskop. evtl. als Frühstad. einer cholangitischen Cirrhose aufzufassen	1,	8

6.) Ausgeprägt chronisch-entzündliche und zu Narbenbildung führende Prozesse

↓	↓	+	↓	→	↓	⇓	↓	↓	⇑	→	(+)	++++	+	Dekompensierte Lebercirrhose	2,	5
→	→	∅	→	→	⇓	→	⇓	↓	⇑	→		+++	+	Dekompensierte Lebercirrhose	4,	4
↓	↓	∅	↓	→	→	→	↓	→	⇑	→	+	+++	+	Hepatolentikuläre Degeneration, Form Wilson	3,	1
↓	↓	∅	→	→	→	→	↓	↓	↑	→	+/∅	++	(+)	Hepatolentikuläre Degeneration, Form Westphal	1,	2
→	→	+++	↓	↓	→	⇓	↓	↓	⇑	→	++	+++	+	Verdacht auf Lebermetastasen nach excidiertem Leiosarkom des Magens	1,	3
↓	↓	∅	→	→	↓	↑	→	→	⇑	↓	+	+++	∅	Neurolues, Tabes dorsalis	7,	6
↓	→	++	↓	→	⇓	↓	↑	→	⇑	→	(+)	++	+	Lymphogranulomatose	4,	8
→	→	∅	(↓)	→	⇓	→	→	↓	⇑	→	++	+(+)	+	Erythematodes visceralis	11,	0
→	→	+	↓	→	⇓	⇑	→	→	⇑	→	+/∅	+	∅	Endocarditis lenta	4,	4
→	↑	+	↓	→	⇓	→	↑	→	⇑	→	+	+		Endocarditis lenta	3,	4
→	→	∅	→	→	⇓	⇑	↓	↓	⇑	→	++	+++	+	Verd. auf Endocarditis lenta, Paraproteinaemie	1,	3
↓	↓	++	↓	→	⇓	↓	↑	↓	⇑	→		++	+	Erythematodes diss. mit Nierenbeteiligung	5	8
→	→	++	→	↑	⇓		→	→	⇑	↓	+/∅	++	+	Retroperitoneale Metastase eines (excidierten) Seminoms	2,	0

7.) Sehr leicht chronisch-entzündliche Prozesse (Herdinfektionen)

Zelluläres Blutbild					Humorales Blutbild									Krankheitsbezeichnung		
Leukoc. absolut	Neutroph. absolut	Linksverschiebung d. Neutroph.	Lymphoc. absolut	Monoc. absolut	BKS	Refr.	Globuline α	Globuline β	Globuline γ	Weltm.	Takata	Thymol	Cadim.		Lymphat. Reakt. Index	
					↓									Chron. Sinusitis max. polyposa li.	1,	3 %
→	→	+	→	↓	↓	→	→	→	⇑	!	∅	+	(+)	Chron. Sinusitis max. polyposa bds.	0,	8
														Chron. Sinusitis max. polyposa bds.	0,	4
					→		→	↑	⇑					Chron. Sinusitis max. bds. u. Kieferhöhlencyste	2,	0
↑	↑	∅	→	→	→									Chron. Tonsillitis u. Kieferhöhlencyste	2,	4
↓	↓	+	→	→	→	⇑	→	→	⇑	→	∅	+	∅	Chron. Tonsillitis u. Sinusitis max. (purulenta?)	1,	6
							↓	→	⇑					Chron. Tonsillitis u. chron. Sinusitis max. polyposa	1,	0
														Chron. Tonsillitis u. Sinusitis max. polyposa bds.	1,	6
														Chron. Tonsillitis	1,	3
														Chron. Tonsillitis	1,	8
														Chron. Tonsillitis	0,	4
↑	↑	∅	→	→	→									Chron. Tonsillitis	0,	9
→	→	∅	→	→	→									Chron. Tonsillitis	1,	1
→	→	∅	→	→										Chron. Tonsillitis	2,	0
→	→	∅	↓	↓	↓		↓	→	(⇑)					Chron. Tonsillitis	2,	1
														Chron. Pharyngitis sicca	1,	4
					→		→	→	→					Chron. Laryngitis sicca	2,	2
→	→	∅	→	→	→	→	↓	→	⇑	!				5 Zahnwurzelgranulome	2,	7
					→		→	→	→	→				Thyreoiditis u. Hyperthyreose	3,	2
↓	→	+	↓	→	↓		→	→	→					Primär chron. Polyarthritis rheumatica	1,	2
→	→	∅	(↓)	→	→	→	→	→	⇑	!	∅	++	∅	Multiple Sklerose	1,	0

TABELLE XI

Heilphase (weitgehend abgeklungene entzündliche Prozesse; Zustand nach Operation)

Zelluläres Blutbild					Humorales Blutbild									Krankheitsbezeichnung		
Leukoc. absolut	Neutrophil absolut	Linksverschiebung d. Neutrophil	Lymphoc. absolut	Monoc. absolut	BKS	Refr.	Globuline α	Globuline β	Globuline γ	Weltm.	Takata	Thymol	Cadm.		(lymphat. Reakt.-Index)	
(↑)	(↑)	∅	(↑)	→	↓	→				I				Polyarthritis rheumatica acuta	2,	6
														Polyarthritis rheumatica, sek.-chron.; akuter Schub	1,	5
(↑)	(↑)	∅	(↑)	→	↓									Polyarthritis rheumatica, sek.-chron.; akuter Schub	2,	2
					↓									Polyarthritis rheumatica acuta	2,	8
														Polyarthritis rheumatica, sek.-chron.; akuter Schub	2,	0
→	→	∅	→	→	→					→	∅	+	(+)	Zustand nach tbc-Infiltrat im linken Oberfeld	2,	3
					↓	↑	→	→	⇑	↓	∅	++	∅	Endocarditis rheumatica	1,	0
→	→	∅	→	→	↓	↓	→	→	⇑	I	∅	+	(+)	Pleuritis exsudativa links; Genese ungeklärt	1,	8
					↓		(↑)	→	→	↓	∅	+	(+)	Meningitis purulenta	1,	0
→	→	(+)	⇑	→	↓		→	→	⇑					Endocarditis lenta	2,	3
→	→	∅	(↑)	→										Cholangitis	2,	7
														Cholangitis	2,	4
(↑)	↑	(+)	(↓)	(↑)						↓				Cholecystitis acuta	2,	8
→	→	∅	→	→						↓				Sekretverhaltung nach Zahnwurzelextraktionen	1,	4
														Radikaloperation mit Tympanoplastik (vor 7 Tg.)	2,	7
														bei chron. Otitis media		
														Operation nach Caldwell beiderseits (vor 6 Tg.)	2,	4
														bei chron. Sinusitis max. beiderseits		
														Tonsillektomie (vor 5 Tg.) bei chron. Tonsillitis	2,	8
														Abszesstonsillektomie re, Tonsillektomie li (vor 3 Tg.)	2,	6
														bei peritonsillärem Abszess und chron. Tonsillitis		

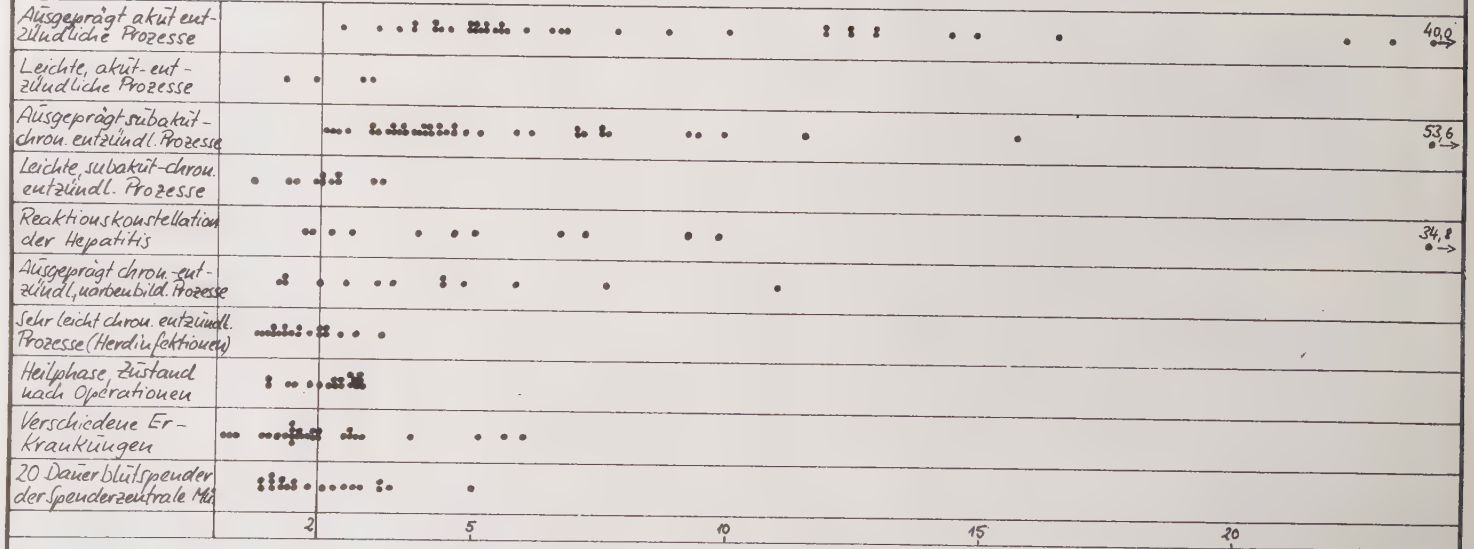
TABELLE XII

Verschiedene degenerative und Stoffwechselerkrankungen ohne entzündliche Erscheinungen; z. Zt. inaktive Entzündungsprozesse; einige diagnostisch unklare Krankheitsbilder.

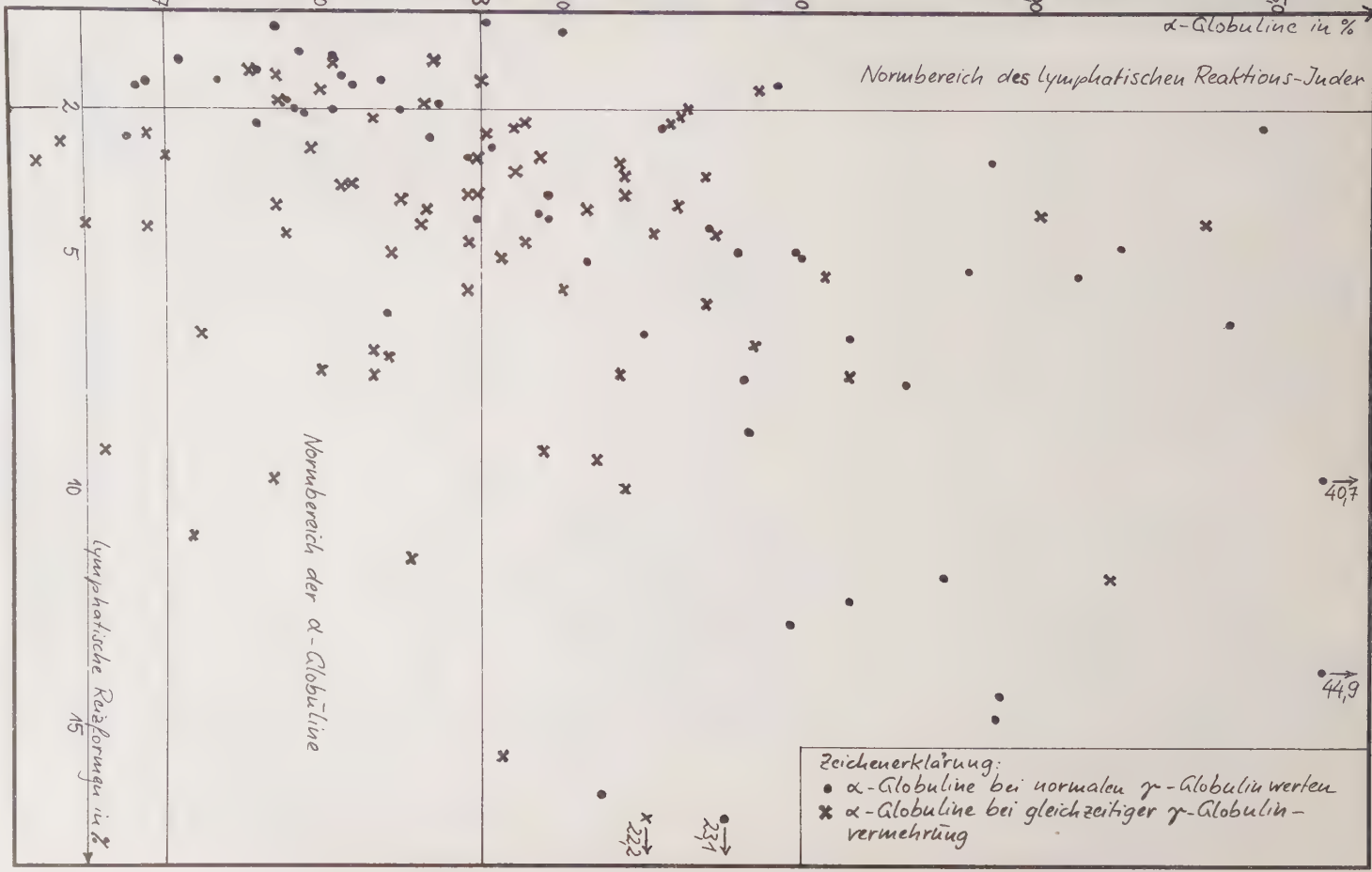
Zelluläres Blutbild					Humorales Blutbild										
Leukoc. absolut	Neutroph. absolut	Linksverschiebung d. Neutrophil.	Lymphoc. absolut	Monoc. absolut	BKS	Refr.	Globuline α	Globuline β	Globuline γ	Weltm.	Takata	Thymol	Cadm.	Krankheitsbezeichnung	Lymphat. Reakt.-Index
→	→	(↓)	→	→	→	→	→	→	→	!	∅	+	∅	Hyperthyreose	1,4
→	→	∅	→	→	→	→	→	→	→	↓	∅	++	(+)	Hyperthyreose	0,9
↑	→	∅	(↑)	↑	→	→	↑	↑	→	↓	∅	+	(+)	Hyperthyreose	0,4
→	→	+	→	→	→	→				!	∅	++	+	Hyperthyreose	1,5
→	→	∅	→	→	→	→	→	↑	↑	!	∅	++	(+)	Verdacht auf Hyperthyreose; beg. Muskeldystrophie	0,3
→	→	∅	→	→	→	→	↓	↑	→	!	∅	++	+	Botulismus	2,6
→	→	∅	→	↑	↓	→	↑	↑	→	←	∅	+	(+)	Hemiplegie nach multiplen Bienenstichen	1,9
↓	↓	∅	→	→	↓	↓	→	↑	→	!	∅	+	∅	Schwere chron. Blutungsanaemie	2,0
→	→	∅	→	→	↓	→	→	↑	→	←	∅	+	(+)	Neurofibromatose	1,5
↑	↑	∅	→	↑	↓	↑	→	↑	→	!		+		Zust. nach Apoplex bei schwerer Cerebralsklerose	2,8
→	→	∅	↓	↑	↓	→				←	∅	∅	∅	Hochgradige allg. Arteriosklerose u. Atheromatose	1,8
→	↓	∅	→	→	→	→				!	∅	+	∅	Doppelnierenbildung re. Verd. auf Schrumpfniere re.	1,5
↓	→	∅	↓	→	↓	→	→	→	→	!	∅	+	∅	Chron.-interstitielle Nephritis. Hypertonie	2,6
↑	↑	∅	→	↑	↓	→	↑	↑	↑	←	+	++		Verdacht auf beiderseitige Cystenniere, DD	1,7
														Nieren-Tumor re.; Zust. nach Kontakt-Dermatitis	
→	→	∅	→	→	→	→	↑	↑	↑	←	∅	+	∅	Dysplastische Niere re. Verd. auf chron. Pyelonephritis	0,2
→	→	∅	→	→	↓	↓	↑	↑	↓	←	∅	+	+	Chron. Pyelonephritis mit stark nephrot. Einschlag	2,5
→	→	∅	↓	→	↓	↑	↑	↑	→	←	∅	+	(+)	Diabetes mellitus mit M. Kimmelstiel-Wilson	3,8
→	→	∅	↓	↓	↓	↓	↑	↑	↑	!	∅			Prim. chron. Polyarthritis, Anaemie, Decubitus, Herzinsuff.	1,0
↑	↑	∅	→	→										Aorteninsuff. u. komb. Mitralvitium; Infekt?	5,1
→	→	∅	→	→	→	→	↑	↑		!	∅	∅	∅	Ungeklärtes neurolog. Bild, DD intramedull. Tumor? extramedull. Tumor? Hodgkin?	6,0
→	for. gran. →		→	→	↓	↑	↑	↑	↑	←	∅	++	∅	Gut verschieblicher Tumor im Oberbauch (ungeklärt)	1,6
														Zustand nach Pyelonephritis	
↑	↑	∅	→	↑	↓	↑	↓	→	↑	↑				γ-Plasmocytom, guter Allgemeinzustand	1,5
↓	→	∅	↓	→	↓	↓	↑	↑		!	∅	++		Okklusionsikterus unklarer Genese	2,0
↓	↓	∅	→	→	↓	→	↑	↓	↑	↑	+	+	∅	Okklusionsikterus unklarer Genese	1,6
→	→	+	→	→	↓	→	(↑)	↑	→			+	+	Unterschenkelbruch, Diabetes mellitus	5,6
↑	↑	∅	↓	(↑)	(↓)	→	→	↑	↑	!	∅	+	+	Recidivierender Pleuraerguss rechts	1,9
↑	↑	∅	↑	↓	↓									Alte Osteomyelitis des linken Femur	2,7
														Alte Osteomyelitis des rechten Femur	1,2
↓	↓	+	↓	↓	↓	↓	→	↑	→	←	∅	+	+	Panmyelopathie	6,3

TABELLE XIII

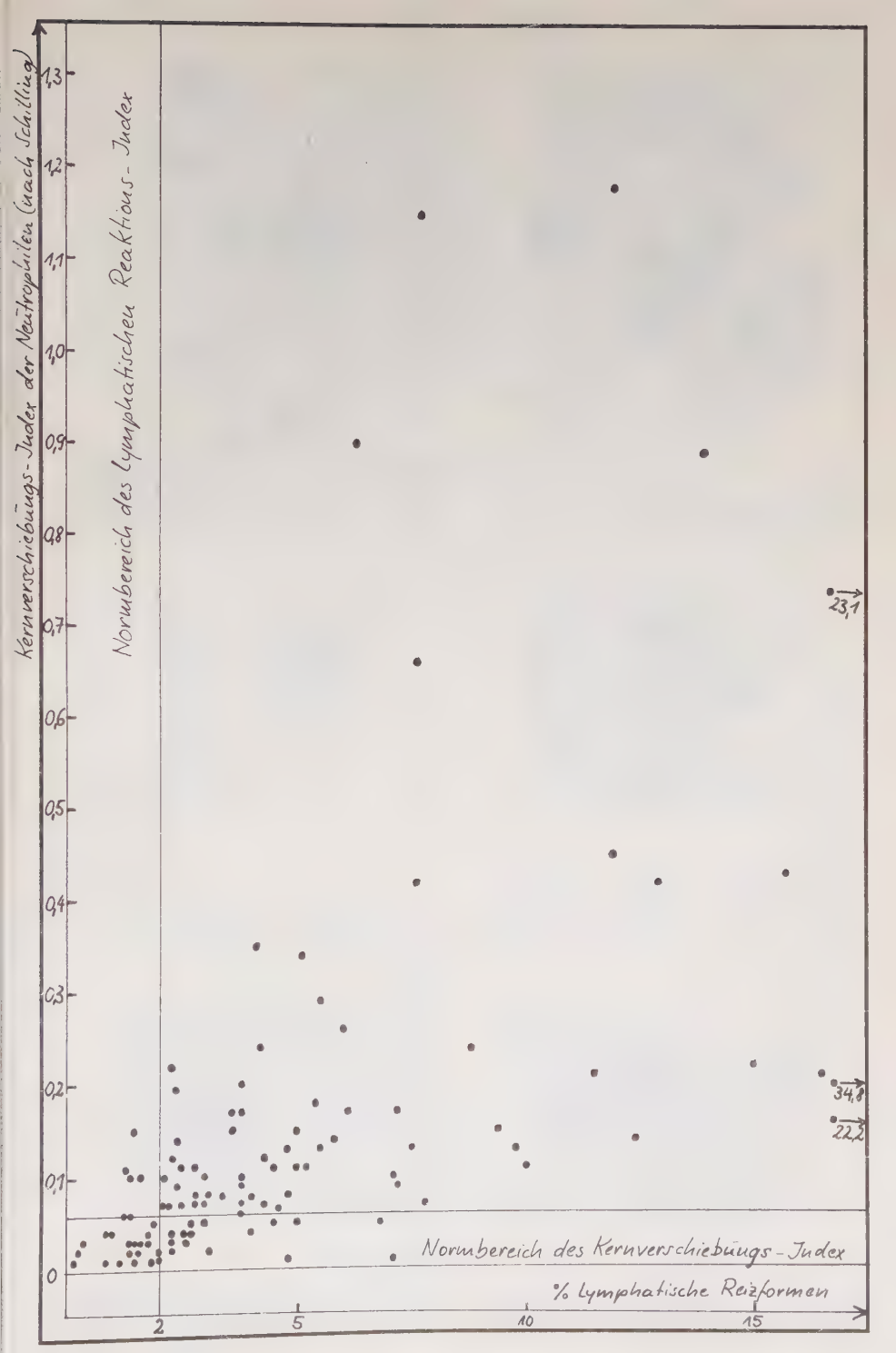
Verteilung der lymphatischen Reizformen in Prozent auf die Entzündungskonstellationen



Beziehung zwischen lymphatischem Reaktions-Index und α-Globulinen des Blutserums



Beziehung zwischen lymphatischem Reaktions-Index und γ-Globulinen des Blutserums


Kernverschiebungs-Index der Neutrophilen (nach Schilling)
Normbereich des Lymphatischen Reaktions-Index
1,3
1,2
1,1
1,0
0,9
0,8
0,7
0,6
0,5
0,4
0,3
0,2
0,1
0
23,1
34,8
22,2
Normbereich des Kernverschiebungs-Index
% lymphatische Reizformen
2
5
10
15

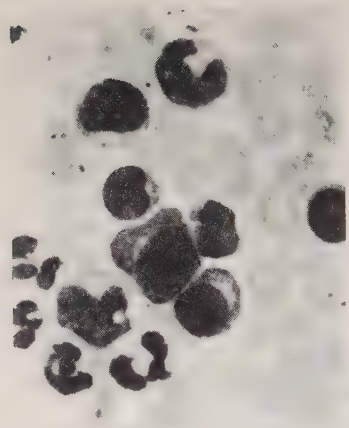


Abb. 5

Eine kleine und eine mittelgroße lymphatische Reizform

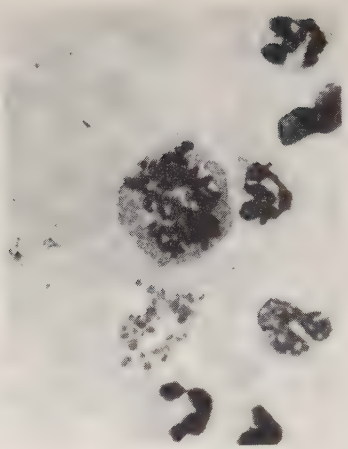


Abb. 6

Große lymphatische Reizform in Mitose

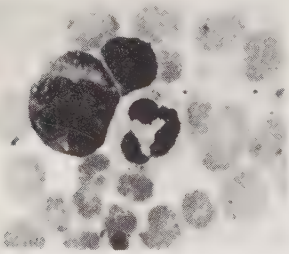


Abb. 7

Große lymphatische Reizform, deren Kern die Form eines vierblättrigen Kleeblattes aufweist

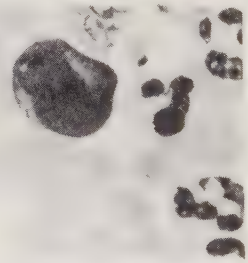


Abb. 8

Große lymphatische Reizform mit stark basophilem Cytoplasma und vier unterschiedlich großen Nukleolen

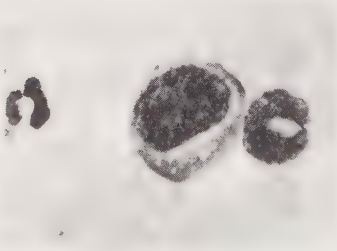


Abb. 9

Große lymphatische Reizform mit hell-basophilem Cytoplasma und drei Nukleolen

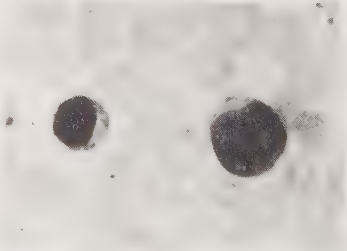


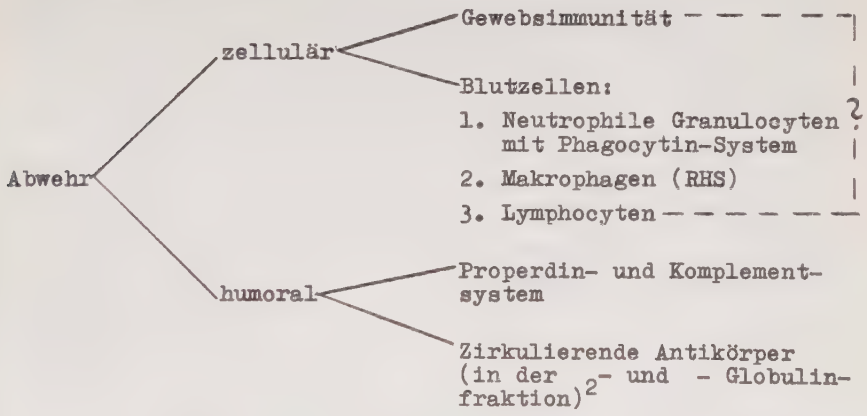
Abb. 10

Neben einem kleinen Lymphocyten eine sehr jugendliche,"blasten"-artige Zelle;Myeloblast? s.S.54

IX. Diskussion

Neben den Untersuchungsergebnissen mehrerer Autoren (Klima u. Mitarb. 1952, 1955, Scharenberg 1958 u.a.) weisen meine eigenen darauf hin, daß die lymphatische Reaktion im Zusammenhang mit der Krankheitsabwehr steht. Bevor ich meine Beobachtungen in die Diskussion stellen, soll ein Überblick über die Krankheitsabwehr gegeben und ihre Probleme erörtert werden.

Übersicht über die Abwehrmechanismen des Körpers
(modifiziert nach Hitzig und Mitarb. 1958)



Alle diese Mechanismen, welche die natürliche und erworbene Resistenz bedingen, müssen zusammenwirken, um eine ausreichende Abwehr zu gewährleisten. Versagt der eine oder andere Faktor, so kommt es zu schweren Infektionen (z.B. bei Agranulocytose durch einen zellulären Defekt; bei Agammaglobulinämie durch einen humoralen Defekt). Besonders maligne Verläufe werden durch Fehlen mehrerer Faktoren verursacht (z.B. bei familiärer agammaglobulinämischer Lymphopenie, s.o.). Die erworbene Immunität ist auf die Bildung und Wirksamkeit antitoxischer (z.B. bei Diphterie und Tetanus) und antibakteri-

eller Antikörper (Opsonierung der Erreger) zurückzuführen. Diese Antikörper sind im Serum nachweisbar.

Neben den Antikörpern mit protektiven Eigenschaften gibt es nach B a r a n d u n u. Mitarb. (1959) auch Antikörper ohne erkennbare Schutzfunktion, die ihre Entstehung solchen Substanzen eines Erregers verdanken, welche keinen schädigenden Einfluß auf den Organismus ausüben, also Stoffen, die der Parasit neben einem oder mehreren "Virulenzfaktoren" besitzt.

Die Autoren betonen, daß nach neuen klinischen Erkenntnissen zwischen Viren und anderen infektiösen Agentien bezüglich der Immunität keine scharfe Grenze mehr zu ziehen ist. Wegen ihrer minimalen Größe und ihrer Unfähigkeit, sich außerhalb lebender Zellen zu vermehren, wurde den Viren lange Zeit eine Sonderstellung eingeräumt. Die Beobachtung, daß bei Vermischung von gezüchteten Viren mit korrespondierenden Rekonvaleszenten - oder Immunseren eine Großzahl von Virusarten ihrer Infektiosität (= Vermehrungsfähigkeit im geeigneten Wirt) beraubt werden, läßt die Autoren nicht mehr daran zweifeln, daß auch bei Viruserkrankungen humorale (=virusneutralisierende) Antikörper die wichtigste Rolle in der Abwehr spielen. Diese Antikörper reagieren wie die bereits erwähnten ebenfalls streng spezifisch. Die Art der Virusneutralisierung ist jedoch bis heute noch nicht genügend abgeklärt. Es ist nur soviel bekannt, daß das Antigen des Viruspartikels mit dem entsprechenden Antikörper einen zunächst labilen (reversiblen, z.B. durch Verdünnung des Serums mit physiologischer Kochsalzlösung wieder spaltbaren) Komplex bildet, der sich erst nach gewisser Zeit stabilisiert, womit der Verlust der Infektiosität endgültig wird. Die Unschädlichmachung und Beseitigung des Komplexes ist dann Aufgabe von Makrophagen. Der Komplex kann nur zustande kommen, solange sich das Virus außerhalb von Zellen befindet. Ist es bereits in Zellen der Gewebe, zu denen es spezifische Affinität besitzt und wo es

auf Grund dessen pathogene Wirkung besitzt, eingedrungen, so ist es der Einflußsphäre humoraler Antikörper entzogen. In den Phagocyten werden nur durch Komplexbildung avirulent gewordene Viren unschädlich gemacht; gelangen sie isoliert hinein, so vermehren sie sich dort ebenso wie in den Zellen, in die sie auf Grund der spezifischen Affinität bevorzugt eindringen.

Unter natürlichen Bedingungen werden die Viren in höchster Konzentration in dem Gewebe ihres Infektionserfolges gefunden, nicht im RHS. In diesem Zusammenhang wird eine zellständige Virus-Immunität postuliert, und darunter werden Vorgänge verstanden, die sich in den vom virulenten Virus besiedelten Zellen abspielen. Beobachtungen, daß Patienten mit Agammaglobulinämie in der Regel nicht an solchen Virusinfekten rezidivierend erkranken, gegen die ein Mensch mit normalem gamma-Globulinspiegel eine lebenslängliche Immunität ausbildet, daß sie aber höchst anfällig für bakterielle Infekte sind, sprechen für das Vorhandensein einer zellgebundenen Immunität; diese Beobachtungen sind nach Auffassung der genannten Autoren aber nicht als Beweise für die Existenz einer zellständigen Immunität aufzufassen, weil sehr wahrscheinlich zum Schutze gegen Virusinfekte viel geringere Antikörpermengen ausreichen als zur wirksamen Abwehr bakterieller Infekte notwendig sind. Kleinste Mengen humoraler Antikörper sind aber nachgewiesenermaßen auch im "agammaglobulinämischen" Organismus vorhanden; es handelt sich demnach beim Krankheitsbild der Agammaglobulinämie eigentlich immer um eine, wenn auch extrem ausgeprägte Hypogammaglobulinämie. Ein grundlegender Unterschied zwischen antitoxischer, antibakterieller und Antivirus-Immunität läßt sich bis heute also nicht beweisen.

In Antigen-Antikörperreaktionen ist nicht immer nur ein Nutzen für den Organismus zu erkennen. B a r a n d u n u. Mitarb. (1959) bezeichnen Antikörper-bedingte Überempfindlichkeiten (A r t h u s - Phänomen, Serumkrankheit,

Anaphylaxie = allergische Sofortreaktion) als "Immunreaktionen ohne Zweck". Die Voraussetzung für einen schädlichen Einfluß ist dabei nicht der Vorgang der Antigen-Antikörperreaktion an sich, sondern der durch ihn gesetzte Reiz zur Freisetzung von Substanzen mit histaminartigem Charakter, welche dann ihrerseits die anaphylaktischen Erscheinungen auslösen. Wegen dieses Sachverhaltes sind die anaphylaktischen Symptome von der chemischen Natur der reaktionsauslösenden Substanz, welche in der Regel unbelebt ist, unabhängig. Fixation der sensibilisierenden Antikörper an die Zellen und Gewebe ist Voraussetzung für die Freisetzung von Histamin-Substanzen. Die Autoren schreiben:"Ob eine Antigen-Antikörperreaktion als Agglutination oder Präzipitation, in vivo als erhöhte Resistenz oder als Überempfindlichkeit in Erscheinung tritt, ist abhängig von unspezifischen Faktoren, nämlich von der Menge und Beschaffenheit der beiden Reaktionskomponenten sowie vom örtlichen und zeitlichen Ablauf der Reaktion. Ein und derselbe Vorgang kann somit antitoxische oder antiinfektiöse Immunität wie auch gesteigerte Empfindlichkeit zur Folge haben".

Andere allergische Phänomene (immediate type z.B. allergische Urticaria, Heuschnupfen) beruhen auf zellständigen Antigen-Antikörperreaktionen, wobei die Beziehung zwischen Antikörper und Gewebe noch intimer zu sein scheint als bei der Anaphylaxie. Es gelingt aber hier der Nachweis der Antikörper (=Reagine) im Serum des Allergikers in passiver Übertragung nach P r a u s n i t z - K ü s t e r. (Dabei wird bei einem nicht allergischen Menschen eine allergische Reaktion dadurch ausgelöst, daß ihm Allergiker-Serum und 24 Stunden später das entsprechende Allergen intrakutan injiziert wird).

Die bereits erwähnte "Allergie vom verzögerten Typ" (Infektallergie), welche als Folge verschiedener, hauptsächlich aber chronischer bakterieller Infektionskrankheiten beobach-

tet wird (bei Tuberkulose, Brucellose, Tularämie, auch bei Virus- und Pilzerkrankungen), ist nicht ohne weiteres den beschriebenen Antigen-Antikörper-Mechanismen zuzuordnen. R a f f e l (1953) hält ein ganz allgemeines Vorkommen dieser Allergie bei Infektionskrankheiten für möglich. Systematische Untersuchungen stehen jedoch aus. Über Hypothesen zur Erklärung ihres Mechanismus wurde bereits früher berichtet. Der grundlegende Unterschied zu den übrigen beschriebenen Reaktionen besteht darin, daß sie nicht durch Serum, sondern nur durch Lymphocyten übertragbar ist. Auch soll sie nicht auf Zwischenschaltung von entzündungserregenden H-Substanzen beruhen, sondern auf einem sich direkt an den sensibilisierten Zellen abspielenden cytotoxischen Prozeß, welcher sich auch im Gewebeexplantat und an der isolierten Zelle in vitro nachweisen lassen soll. Diese Prozesse sollen keineswegs Ausdruck einer spezifischen Resistenz sein, sondern Verantwortlichkeit besitzen für das Zustandekommen gewisser Gewebslaesionen bei chronischen Infektionskrankheiten (z.B. tuberkulöser Kavernen). B a r a n d u n u. Mitarb. (1959) halten aber auf Grund dieser Unterschiede eine grundsätzliche Trennung beider Allergieformen noch nicht für gerechtfertigt, sie sehen gemeinsame Merkmale darin, daß beide Allergien erworbene Zustände spezifischer Reaktivität sind, die sich im Verlaufe von ein bis zwei Wochen nach erstmaligem Antigenkontakt einstellen. Auch eine spezifische Desensibilisierung soll sich bei der verzögerten Allergie durch mehrmalige Antigeninjektionen bewirken lassen, wenn auch schwieriger als bei der humoral übertragbaren Allergie.

Abgesehen von der Sonderstellung, die die Allergie vom verzögerten Typ vermutlich einnimmt, lassen sich also vielfältige Erscheinungen, die dem Körper teils nützlich, teils aber auch schädlich sind, auf eine im Prinzip immer gleiche Reaktion zwischen Antigenen und ihren korrespondierenden Antikörpern zurückführen. Unliebsame Folgen von Immunvorgängen spielen wahrscheinlich in der Pathogenese vieler Er-

krankungen eine Rolle; z.B. in manchen Fällen von Panmyelophtise, bei Erkrankungen des großen rheumatischen Formenkreises und vielen anderen. Es wurde berichtet, daß B e g e m a n n (1953) in einer übermäßigen Anfachung der Antikörperbildung einen pathogenetischen Faktor der Lymphogranulomatose sieht und mehrere Beobachtungen aus Krankengeschichten zur Bestätigung dieser Auffassung anführen kann. Er sowie auch K l i m a (1952) glauben nachweisen zu können, daß das cytologische Bild bei Lymphogranulomatose von Lymphknotenveränderungen abgeleitet werden kann, wie man sie als Reaktion auf die verschiedensten Antigeneinwirkungen zu Gesicht bekommt. B e g e m a n n konnte durch hochgetriebene Immunisierung bei Tieren ganz ähnliche Bilder wie bei Lymphogranulomatose erzeugen.

Aus den Ergebnissen meiner eigenen Untersuchungen wird deutlich, daß die lymphatische Reaktion im Blut immer bei Erkrankungen auftritt, bei denen eine Antigen-Antikörperreaktion abläuft. Dabei hat sie entweder eine Beziehung zur Bildung von Antikörpern oder zum Ablauf der Antigen-Antikörperreaktion selbst, ist aber nicht als sichtbarer Ausdruck unerwünschter Begleit- oder Folgeerscheinungen der Antigen-Antikörperreaktion aufzufassen. Sie tritt nämlich gleichermaßen auf bei Entzündungsprozessen, bei denen die Vereinigung der Antigene mit den Antikörpern zum Komplex stumm verläuft und damit auf ideale Weise zur Immunisierung führt (z.B. bei vielen akuten Infektionskrankheiten) wie auch bei Erkrankungen, welche kompliziert werden durch Freisetzung von H-Substanzen und deren im Übermaß schädliche Wirkung oder durch die krankmachende Wirkung von Reaktionsprodukten, die bei der Vereinigung von Antigenen und Antikörpern entstehen. Nach I n d e r b i t z i e n (1960) bewirken solche Reaktionsprodukte die allergischen Krankheitserscheinungen (serös-exudativ-leukocytäre Entzündung); eines von ihnen ist das Anaphylatoxin, seine Entstehung soll in vitro nach

der Antigen-Antikörper-Vereinigung nachzuweisen sein.

Starke lymphatische Reaktionen werden auch bei Krankheitsbildern festgestellt, in deren Pathogenese eine Entgleisung von Antigen-Antikörperreaktionen eine Rolle spielt - eine bestimmte Disposition vorausgesetzt. Bei Colitis ulcerosa, erworbenen hämolytischen Anämien und rheumatischen Erkrankungen sowie Kollagenosen (z.B. verschiedenen Formen der Polyarthritis und des Erythematodes, auch bei der Panarteriitis nodosa u.a.) werden fehlerhaftes Verhalten des Organismus gegenüber Antigenen und überschüssige Antikörperbildung, also abnorme Reizbeantwortung, auch Bildung von Autoantikörpern als pathogenetische Faktoren diskutiert.

Die lymphatische Reaktion tritt also nach den eigenen Untersuchungsbefunden im Rahmen eines allgemeinen Prinzips der Krankheitsabwehr in Erscheinung, nämlich bei der Beantwortung eines antigenen Reizes durch Bildung und (oder?) Wirkung von humoralen Immunkörpern. Sie ist ebenso unspezifisch wie dieses. K l i m a u. Mitarb. (1952, 1955) haben sie im Gewebe nachgewiesen und rechnen damit, daß sie dort ihren Ursprung hat. Daneben messen sie ihr aber im Blut eine gewisse Selbständigkeit zu, da sie nicht selten im strömenden Blut Mitosen beobachten konnten. Dieser Befund kann von mir nicht bestätigt werden. Ich fand in meinem großen Untersuchungsgut nur insgesamt dreimal Mitosen. Daß bei chronischer Tonsillitis und anderen Herdinfektionen, bei denen die Patienten nicht über Allgemeinbeschwerden klagten, die lymphatischen Reaktionsindices im Normbereich lagen, ist dadurch zu erklären, daß ein reaktiver Vorgang auf ein Gewebsgebiet beschränkt bleiben kann. Mit dem Krankheitsprozeß bleibt also auch die lymphatische Reaktion lokalisiert. Dehnt sich der Prozeß jedoch aus, nimmt er bedrohlichere Formen an und wird zur Gefahr für den Gesamtorganismus, so gewinnt mit der Mobilisierung der Abwehr auch die lymphatische Reaktion ein größeres Ausmaß. Das Erscheinen lymphatischer Reaktionsformen im Blut ist meines Erach-

tens als Beweis dafür aufzufassen, daß ein Entzündungsprozeß die lokalen Gewebsschranken durchbrochen hat und durch seine Generalisation dem Gesamtorganismus gefährlich zu werden droht. In diesem Sinne fanden sich bei Herdinfektionen mit Allgemeinsymptomen, verursacht durch stärkere Toxinabscheidung oder sogar Aussaat von Erregern, die lymphatischen Reaktions-Indices oberhalb des kritischen Grenzwertes. Zur Erkennung gerade der chronisch-latenten Infektionen, deren Diagnose infolge Fehlens faßbarer Krankheitssymptome schwierig zu stellen ist, kann die lymphatische Reaktion also meiner Ansicht nach nicht dienen, da vermehrtes Auftreten von Reizungsformen immer nur gefunden wurde, wenn deutliche Krankheitserscheinungen vorhanden waren. Trat bei chronischer Tonsillitis eine Exacerbation in Form einer akuten Angina auf, so stieg mit deren Beginn der lymphatische Reaktions-Index an. Bei einem beiderseitigen Tonsillarabszeß mit Temperatursteigerung war er erheblich erhöht, ebenso bei Appendicitis acuta bzw. plötzlicher Exacerbation einer chronischen Appendicitis. Bei gleichzeitigem Vorhandensein mehrerer Herdinfekte zeigte eine deutliche lymphatische Reaktion ebenfalls die stärkere Beeinträchtigung des Organismus an. (1. in einem Fall von chronischer Tonsillitis bei gleichzeitiger Otitis media und Sinusitis purulenta beiderseits; 2. in einem Fall von chronischer Tonsillitis bei gleichzeitigem Vorhandensein multipler Zahnwurzelgranulome).

Für das Ausmaß der lymphatischen Reaktion ist nach diesen Befunden neben der Akuität eines Krankheitsprozesses bis zu einem gewissen Grade auch die Masse des betroffenen Gewebes ausschlaggebend. Folgende Beobachtung mag das neben den bereits beschriebenen verdeutlichen: bei Befall des lymphatischen Gewebes der Darmwand und des Mesenteriums durch ätiologisch verschiedene Krankheitsprozesse (der Schleimhaut oder der Serosa, welche dieselben Lymphabflüsse haben, bzw. mehrerer Darmschichten) wurden lymphatische Reaktions-Indices in ziemlich gleicher Größenordnung festgestellt: Bei Typhus abdominalis 9,4 %, bei zwei Fällen von Colitis ulce-

rosa 11,9 und 12,9 %; bei Peritonitis carcinomatosa bei peripherem Bronchial-Carcinom 12,9 %. Bei einer sehr gebesserten Colitis ulcerosa (Patient kurz vor Entlassung) betrug der lymphatische Reaktions-Index dagegen nur noch 5,1 %, während er bei Einlieferung des Patienten mehr als doppelt so hoch gewesen war, also ebenso in der oben angegebenen Größenordnung gelegen hatte. Ich glaube nicht, daß die etwa gleiche Höhe dieser lymphatischen Reaktions-Indices auf Zufälligkeit beruht. Sie war bei der graphischen Darstellung der Werte besonders aufgefallen (vgl. Tabelle II). Als dritter das Ausmaß der lymphatischen Reaktion beeinflussender Faktor muß auch eine individuell unterschiedliche Reaktionsbereitschaft des Organismus angenommen werden.

K l i m a u. Mitarb. (1955) stellten fest, daß Zeitpunkt, Dauer und Ausmaß der lymphatischen Reaktion innerhalb der erfaßbaren Grenzen weitgehend der Immunkörperbildung parallel gehen. Sie konnten ihre klinischen Beobachtungen im Tierversuch ergänzen: Dabei sahen sie, daß eine experimentell ausgelöste Antikörperproduktion von einer hochgradigen lymphatischen Reaktion begleitet wurde. Daraus zogen sie den Schluß, daß das lymphatische Zellsystem, insbesondere die lymphatischen Reaktionsformen, bei zahlreichen Krankheiten als zelluläre Bildungsstätten von Antikörpern anzusehen wären. Diese Auffassung kann jedoch heute nach den elektronenoptischen Studien B r a u n - s t e i n e r s (1960) nicht aufrechterhalten werden; den lymphatischen Reizungsformen fehlt nachgewiesenermaßen die spezifische Struktur proteinsezernierender Zellen, das Ergastoplasma. Auch das Fehlen jeglicher quantitativer Korrelation zwischen Höhe des lymphatischen Reaktions-Index und Menge der im Serum vorhandenen gamma-Globuline sprechen dagegen. Es wurde eingangs mitgeteilt, daß die Höhe des gamma-Globulinspiegels nicht unbedingt ein Maß für die Menge vorhandener Antikörper sein muß; immerhin gehören nach W u h r m a n n (1957) 98 % der bekannten Immunglo-

buline der gamma-Fraktion an, so daß eine vermehrte Antikörperbildung sich in den meisten Fällen an einem gehobenen gamma-Globulinspiegel für klinische Zwecke ausreichend abschätzen läßt, zumal keiner der untersuchten Patienten an einem primären Antikörperbildungsdefekt litt. Auch die Tatsache, daß stärkste lymphatische Reaktionen in den akuten Krankheitsphasen beobachtet werden, welche noch gar keine gamma-Globulinvermehrung aufweisen, lassen es wenig glaubhaft erscheinen, daß lymphatische Reizungsformen als Antikörperbildner fungieren.

Die alpha-Globulinvermehrung ist eine der Reaktionen der akuten Phase entzündlichen Geschehens. Diese Phase steht nach eingehenden Untersuchungen von G o o d und Z a k (1956) mit den klinischen Immunitätsreaktionen in keinem direkten Zusammenhang. (Weitere "acute phase reactants" sind beschleunigte Blutsenkung, Vermehrung des Gehaltes an Fibrinogen, Haptaglobulinen, Mucoproteinen und Erscheinen des C-reaktiven Proteins. Diese Proteine wandern großenteils mit der alpha-Fraktion.) Auf einen fehlenden direkten Zusammenhang weist auch die Tatsache hin, daß agammaglobulinämische Patienten trotz vollständigen Fehlens der humoralen Antikörper sich hinsichtlich der akuten Phase grundsätzlich wie normale Individuen verhalten (B a r a n d u n u. Mitarb. 1960). Dagegen weist, wie betont wurde, die lymphatische Reaktion eine Beziehung zum Immunitätsgeschehen auf. Ob bei Antikörpermangelsyndromen lymphatische Reaktionen auftreten, wurde unseres Wissens bisher nicht untersucht. Derartige Untersuchungen könnten weiteren Aufschluß über die Bedeutung der lymphatischen Reaktion geben.

Die Bildungsstätte der alpha-Globuline liegt im RHS, besonders in dessen intrahepatischen Anteilen (W u h r m a n n und W u n d e r l e y 1957). Das lymphatische Gewebe ist zwar eng mit diesem Zellsystem verknüpft, aber wie oben ausgeführt doch als eigenes Parenchym aufzufassen. Diesem Sachverhalt entsprechend haben die lymphatischen

Reizungsformen mit der alpha-Globulinbildung sicher nichts zu tun. Häufiges gleichzeitiges Auftreten von alpha-Globulinvermehrung und lymphatischer Reaktion dürften in keinem unmittelbaren Zusammenhang stehen. Gleichsinnige Regulation kann, wie berichtet, als Ursache der zeitlich parallelen Reaktionen angenommen werden.

Welche Bedeutung kann die lymphatische Reaktion für die Ausbildung einer Immunität haben? Diese Frage ist mit der noch problematischen Herkunft bzw. Entstehung der lymphatischen Reizungsformen verknüpft. Im Kapitel über "Reaktionen des lymphatischen Systems" wurden die verschiedenen Auffassungen darüber mitgeteilt; die beiden gegensätzlichsten seien nochmals angedeutet: 1. Entstehung der Reizungsform durch reaktive Umbildung von Lymphocyten und Lymphoblasten auf antigene Reize hin. (K l i m a 1952) 2. Ausschwemmung normaler, unreifer Zellformen aus dem lymphatischen bzw. lymphoretikulären Gewebe als Ausdruck einer Reaktion dieser Gewebe (D i c k und M ä k e l t (1952), S c h a r e n b e r g 1958).

Die von K l i m a postulierte Antikörperbildung durch lymphatische Reizungsformen hat sich bis heute nicht nachweisen lassen, es wurden Argumente angeführt, die gegen eine solche Funktion sprechen. Andererseits wurden zahlreiche Beobachtungen beschrieben, die darauf hindeuten, daß Lymphocyten eine wichtige Rolle bei der Antikörperproduktion spielen. Der Wirkungsmechanismus ist jedoch unbekannt. Folgende Hypothesen können darüber aufgestellt werden: 1. Die Lymphocyten werden durch Kontakt mit dem Antigen veranlaßt, Zellen des RHS so zu stimulieren, daß diese sich zu spezialisierten Antikörperbildnern umformen. Die Stimulierung oder auch Induktionswirkung der Lymphocyten wäre notwendige Voraussetzung für die Bildung von Plasmazellen. 2. Die Lymphocyten bewirken, daß unspezifische gamma-Globuline zu solchen mit Antikörpercharakter modifiziert werden.

Es erhebt sich die Frage, ob das Auftreten lymphatischer Reaktionsformen mit einer solchen den Lymphocyten zugeschriebenen Funktion in Zusammenhang steht und welche Bedeutung den lymphatischen Reaktionsformen im Prozeß der Antikörperbildung beigemessen werden kann. Auch darüber können vorläufig nur Vermutungen angestellt werden. Würde man annehmen, die lymphatische Reaktion im Blut beruhe auf Ausschwemmung normaler unreifer lymphatischer Zellen, so könnte man sie als Ausdruck einer verstärkten Lymphocytenbildung auffassen. Diese erhöhte Produktion wäre unter Berücksichtigung der wichtigen Aufgaben von Lymphocyten im Prozeß der Antikörperbildung als Folge eines Mehrbedarfs an Lymphocyten ohne weiteres verständlich, nur durch Anwesenheit und Wirkung einer genügenden Anzahl von Lymphocyten wäre eine der Stärke des antigenen Reizes angemessene Antikörperbildung und damit Unschädlichmachung der Noxe gewährleistet. In diesem Falle könnte die lymphatische Reaktion im Gewebe als Hyperplasie, im Blut als Ausdruck einer "lymphatischen Linksverschiebung", analog der A r n e t h - S c h i l l i n g schen Linksverschiebung der Neutrophilen, infolge Ausschwemmung noch nicht ausgereifter lymphatischer Elemente aufgefaßt werden. Qualitative Veränderungen der Reizungsformen, die, wie von mehreren Autoren übereinstimmend berichtet wird, beim Vergleich mit den Zellformen der normalen Lymphopoese ohne Zweifel vorhanden sind, lassen sich dabei vielleicht durch einen überstürzten Bildungsmechanismus erklären. In der Auffassung, daß normale lymphocytäre Vorstufen ins Blut übertreten, scheinen also die in zahlreichen cytologischen Studien erhobenen morphologischen Befunde nicht exakt berücksichtigt zu sein.

Es ist immer wieder betont worden, daß die lymphatischen Reizungsformen gegenüber normalen Lymphocyten die Kennzeichen aufweisen, die auf eine hohe Aktivität von Zellen schließen lassen, nämlich Zunahme der Plasmamasse und seiner Basophilie sowie Vergrößerung des Nukleolarapparates, während die Lymphocyten von der Mehrzahl der Hämatologen

heute als primitive, undifferenzierte Zellen angesehen werden, in denen Möglichkeiten zur Entfaltung spezifischer Funktionen schlummern. Man könnte sich vorstellen, daß es die lymphatischen Reizungsformen sind, welche die Bildung der proteinproduzierenden Plasmazellen, bzw. die Umformung von unspezifischen gamma-Globulinen zu solchen mit Antikörpercharakter in der oben beschriebenen Weise induzieren. Dafür spricht ihr "hochaktives" Aussehen sowie auch die Tatsache, daß sie in der akuten Phase, wenn die Antikörperbildung in Gang gesetzt wird, in größter Anzahl auftreten. Die von B l a c k und S p e e r (1958) bereits wenige Stunden nach Antigenverabreichung im regionalen Lymphknoten beobachtete Kernveränderung der Lymphocyten ("nuclear reaction" = starke Metallophilie der Lymphocytenkerne bei Färbung der histologischen Schnitte mit ammoniakalischer Silberlösung) könnte in diesem Zusammenhang als erstes Zeichen der Aktivierung und beginnenden Umbildung der normalen Lymphocyten zu hochspezialisierten Zellen angesehen werden, ausgelöst durch den Kontakt mit dem Antigen. Die lymphatischen Reizformen würden dann in besonderen, funktionellen Stadien befindliche Lymphocyten darstellen. Ihre Polymorphie könnte so gedeutet werden, daß sie in den verschiedensten Entwicklungsstadien entsprechend ihrem jeweiligen Funktionszustand nebeneinander im Blut auftreten, da ja die Lymphocyten, aus denen sie sich entwickeln, nie gleichzeitig und in gleich starkem Maße von dem auslösenden Reiz getroffen werden.

Es ist nun nicht gesagt, daß die bei der lymphatischen Reaktion im peripheren Blut erscheinenden Zellen ausschließlich aus reaktiv umgebildeten Lymphocyten entstanden sind. Es ist ohne weiteres denkbar, daß normale junge lymphatische Elemente zusätzlich zu den durch Umbildung aus Lymphocyten entstandenen Reizformen in das periphere Blut ausgeschwemmt werden. Dafür spricht die Tatsache, daß bei einer lymphatischen Reaktion neben den sog. lymphatischen Plasmazellen

und den monocytenähnlichen Reizformen immer auch Zellen der normalen Lymphopoese gefunden werden. Hyperplasie und gesteigerte Aktivität betroffener Lymphknoten könnten Ausdruck einer vermehrten Lymphopoese neben den beschriebenen reaktiven Vorgängen sein.

Abschließend muß betont werden, daß die Frage nach der Herkunft bzw. dem Entstehungsmechanismus lymphatischer Reizformen durch die vorliegenden Untersuchungen, die sich ja nur auf das periphere Blut erstrecken konnten, nicht geklärt werden kann. Die beschriebenen Beobachtungen lassen nur die oben angeführten Vermutungen zu. Sie erlauben jedoch die Aussage, daß die lymphatische Reaktion nicht spezifisch erregerbedingt ist, wie bisher vielfach angenommen wurde, sondern daß es sich um ein allgemeines Phänomen handelt, welches im Rahmen der Immunkörperbildung in Erscheinung tritt. Die lymphatischen Reizformen produzieren aber offensichtlich selbst keine Bluteiweißkörper.

Die Meinung, daß lymphatische Reizformen bevorzugt bei chronisch-latenten Herdinfektionen im Blut nachweisbar werden und somit als Diagnostikum gerade dieser Entzündungsherde dienen können (S c h m e l z 1955), kann von mir nicht unterstützt werden.

Dagegen machte ich die Beobachtung, daß die lymphatische Reaktion im Blut erst deutlich erkennbar wird, wenn ein entzündlicher Prozeß und die durch die ihn auslösenden Noxen bedingten Abwehrmaßnahmen ein gewisses Ausmaß erreicht haben. Es besteht eine direkte Abhängigkeit der Höhe des lymphatischen Reaktions-Index von der Akuität, Schwere und Ausdehnung des entzündlichen Prozesses. Ich bin auf Grund der beschriebenen Befunde der Ansicht, daß die Erfassung der lymphatischen Reizformen im peripheren Blut der Beurteilung akut und chronisch entzündlicher Zustände hinsichtlich ihrer Akuität, Schwere und Ausdehnung im klinischen Bild sowie ihrer Prognose und ihres Ansprechens auf die Therapie dienen kann.

X. Zusammenfassung

1) Nach Erläuterung der Fragestellung und einleitenden Definitionen wird an Hand der Literatur ein zusammenfassender Überblick gegeben über die Entstehung der Lymphocyten, ihre vermutliche Lebensdauer und Funktion unter besonderer Berücksichtigung ihrer Beziehungen zur Antikörperbildung. Es folgt ein Referat über lymphatische Reaktionen und ihre Deutung.

2) Es sind eigene Befunde an Leukocytenanreicherungsausstrichen von insgesamt 207 Patienten (ohne Berücksichtigung besonderer Krankheitsgruppen) und Probanden erhoben worden. Durch Differenzierung von je 500 lymphatischen Zellen pro Ausstrich ist für jeden Patienten der lymphatische Reaktions-Index (prozentualer Anteil lymphatischer Reiz- oder Reaktionsformen an der Gesamtheit der gezählten Zellen) ermittelt worden.

3) Die lymphatischen Reizformen sind gegenüber den normalen Lymphocyten gekennzeichnet durch quantitative und qualitative Veränderungen von Cytoplasma, Kern und Nukleolarapparat, die im einzelnen genau beschrieben und an Hand von Abbildungen typischer Zellen am Schluß der Arbeit demonstriert werden.

4) Die Fälle sind nach sog. Entzündungskonstellationen in Gruppen eingeteilt. Diese Zuordnung gründet sich auf das jeweilige humorale Zustandsbild. Der jeweilige lymphatische Reaktionsindex wird dem granulocytären und humoralen Blutbild gegenübergestellt.

5) Es ergibt sich, daß lymphatische Reizformen in unterschiedlichem Ausmaß bei allen entzündlich bedingten Erkrankungen auftreten. Ihre Nachweisbarkeit im peripheren Blut ist abhängig von der räumlichen Ausdehnung (Durchbrechung lokaler Gewebsschranken) des entzündlichen Prozesses.

6) Die durchschnittlich höchsten lymphatischen Reaktions-Indices finden sich unter der Serumeiweiß-Konstellation der ausgeprägt akuten Entzündung; unter den Konstellationen der ausgeprägt subakut-chronischen und schweren chronischen Entzündung sind im Durchschnitt geringere Indices nachweisbar; in den entsprechenden Konstellationsgruppen mit leichter Ausprägung der humoralen Entzündungssymptome liegen die Werte noch niedriger. Demnach besteht eine deutliche Abhängigkeit der Höhe des lymphatischen Reaktions-Index von der Akuität, Schwere und Ausdehnung des entzündlichen Prozesses im klinischen Bild.

7) Da die lymphatische Reaktion in unterschiedlichem Ausmaß bei allen entzündlich bedingten Erkrankungen nachweisbar ist, wird der Schluß gezogen, daß zwischen dem Auftreten lymphatischer Reizformen und der Bildung spezifischer Antikörper ein Zusammenhang besteht.

8) Zwischen lymphatischem Reaktions-Index und einzelnen Fraktionen der Bluteiweißkörper ist keine quantitative Korrelation zu erkennen. Antikörperbildung durch lymphatische Reizformen selbst hat sich nicht nachweisen lassen.

9) Es werden Hypothesen über die Genese der lymphatischen Reizformen und die Aussagefähigkeit der lymphatischen Reaktion über die Rolle der Lymphocyten im Prozeß der Immunkörperbildung diskutiert.

10) Die Erfassung der lymphatischen Reizformen im peripheren Blut kann der Beurteilung akut und chronisch entzündlicher Zustände hinsichtlich ihrer Ausdehnung, ihrer Akuität, ihrer Prognose und ihres Ansprechens auf die Therapie dienen.

Literaturverzeichnis

Amano, S.: Plasma cell generation from adventitial cells as observed by electron microscopy with an introduction to our lymphogonia theory.
Proc. Congr. Int. - Soc. Haemat. 1956

Amano, S., Hiata, M. and Fujii, J.: Plasma cells.
Trans. Jap. Path. Soc. 34, 1944, 16

Amano, S., Unno, M., Hanaoka, M. and Tanaki, Y.: Studies on the discrimination of lymphocytes and plasma cells. Supplements on advocation of the lymphogonia theory.
Acta Path. Jap. 1, 1951, 117

Andreasen, E.: Acta dermat. venereol. 32, 1952, 17

Andrew, W. and Andrew, N.V.: Anat. Rec. 104, 1949, 217

Aschoff, L.: Ein Beitrag zur Lehre von den Makrophagen. Auf Grund von Untersuchungen des Herrn Dr. Kiyono.
Verh. Dtsch. path. Ges. 16, 1913, 107

Aschoff, L.: Das retikulo-endotheliale System.
Erg. inn. Med. Kinderheilk. 26, 1924, 1

Aschoff, L.: Die lymphatischen Organe.
Med. Klin. 1926, Beih. 1

Aschoff, L. und Kiyono, K.: Zur Frage der großen Mononukleären.
Fol. haemat. 15, 1913, 383

Barandun, S., Cottier, H., Hässig, A. und Riva, G.: Das Antikörpermangel-Syndrom.
Benno Schwabe & Co., Basel u. Stuttgart 1959

Barandun, S., Huser, H.J. und Hässig, A.: Klinische Erscheinungsformen des Antikörpermangel-Syndroms.
Schweiz. med. Wschr. 88, 1958, 78

Begemann, H.: Klinische und experimentelle Beobachtungen am immunisierten Lymphknoten.
H.F. Schulz, Freiburg/Br. 1953

Benjamin, E. und Sluka, E.: Antikörperbildung nach experimenteller Schädigung des lymphopoetischen Systems durch Röntgen-Strahlen.
Wien, klin. Wschr. 21, 1908, 311

Benninghoff, A.: Lehrbuch der Anatomie des Menschen. Bd. II
Urban & Schwarzenberg, München u. Berlin 1952

Berman, L.: Observations on dry films of cultures of lymphoid tissue.
Arch. Path. 33, 1942, 295

Berman, L. and Stulberg, C.S.: The Detroit strains of human epithelial-like cells from nonleukemic peripheral blood.
Blood 8, 1958, 1149

Bernhard, W., Hagenau, F., Gautier, A. und Oberling, C.: La structure submicroscopique des éléments basophiles cytoplasmiques dans la foie, le pancreas et les glandes salivaires.
Zschr. f. Zellforsch. 37, 1952, 281

Biermann, H.R. u. Mitarb.: J. Con. Invest. 32, 1953, 637

Bing, J., Fagraeus, A. and Thorell, B.: Studies on nucleic acid metabolism in plasma cells.
Acta physiol. scand. 10, 1945, 282

Bing, J. and Plum, P.: Serum proteins in leucopenia (Contribution on question about place of formation of serum proteins).
Acta med. scand. 92, 1937, 415

Bjoernboe, M. und Gormsen, H.: Untersuchungen über das Vorkommen von Plasmazellen bei experimenteller Hyperglobulinämie bei Kaninchen.
Klin. Wschr. (Berlin) 20, 1941, 314

Black, M. and Speer, F.D.: Antigen-induced changes in lymph node metallophilia.
A.M.A. Arch. Path. 66, 1958, 754

Bloom, W.: Mammalian lymph in tissue culture. From lymphocyte to fibroblast.
Arch. exper. Zellforsch. Jena, 5, 1927/28, 269

Bloom, W.: Transformation of lymphocytes into granulocytes in vitro.
Anat. Rec. 69, 1937, 99

Borchers, H.G.: Untersuchungen an Kulturen menschlichen Knochenmarkes in vitro. Ein Beitrag zur Problematik der Blutbildung unter normalen und pathologischen Bedingungen.
Habilitationsschrift München 1960

Braunsteiner, H.: Physiologie und Physiopathologie der weißen Blutzellen.
G. Thieme, Stuttgart 1959

Braunsteiner, H., Fellinger, K. und Pakesch, F.: Demonstration of a cytoplasmic structure in plasma cells.
Blood 8, 1953, 916

Braunsteiner, H., Paertan, J. and Thumb, N.: Studies on lymphocytic functions.
Blood 13, 1958, 417

Braunsteiner, H., Paertan, J. und Thumb, N.: Über die Beziehungen von Erkrankungen des lymphatischen Systems zur Allergie vom verzögerten Typ.
Blut, 1959, 36

Braunsteiner, H. und Pakesch, F.: Electron microscopy and the functional significance of a new cellular structure in plasmocytes: A review.
Blood 10, 1955, 650

Braunsteiner, H. und Pakesch, F.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen zur Frage der Blutplasmazellen.
Wien, Zschr. inn. Med. 41, 1960, 58

Bruton, O.C.: Agammaglobulinämie.
Pediatrics 9, 1952, 722

Bunting, C.H. and Houston, J.: Fate of the lymphocyte.
J. Exper. Med. 33, 1921, 593

Caspersson, I.: Cell growth and cell function.
W.W. Norton, New York 1950

Chase, M.W.: Fed. Proc. 10, 1951, 404

Cottier, H.: Zur Histopathologie des Antikörper-Mangel-Syndroms.
Schweiz. med. Wschr. 88, 1958, 82

Craddock, C.G. and Lawrence, J.S.: J. Immunol. 60, 1948, 241

Dalton, A.J., Kahler, H., Striebich, M.J. and Lloyd, B.: Finer structure of hepatic, intestinal and renal cells of the mouse as revealed by the electron microscope.
J. Nat. Cancer Inst. 11, 1950, 439

Dalton, A.J.: Electron micrography of epithelial cells of the gastro-intestinal tract and pancreas.
Am. J. Anat. 89, 1951, 109

Dick, C. und Mäkelt, C.: Ärztl. Forsch. 6, 1952, 487
Dougherty, T.F., Chase, J.H. and White, A.: The demonstration of antibodies in lymphocytes.
Proc. Soc. Exper. Biol. Med., N.Y. 57, 1944, 295

Dougherty, T.F., Chase, J.H. and White, A.: The demonstration of antibodies in lymphocytes.
Proc. Soc. Exper. Biol. Med., N.Y. 57, 1944, 295

Downey, H. und Mc Kinley, C.A.: Acute lymph adenosis compared with acute lymphatic leukemia.
Arch. Int. Med. 32, 1923, 81

Downey, H. und Weidenreich, F.: Über die Bildung der Lymphocyten in Lymphdrüsen und Milz. IX. Forts. der Studien über das Blut und die blutbildenden und -zerstörenden Organe. Arch. mikroskop. Anat. 80, 1912, 306

Ehrich, W.E.: Studies of the lymphatic tissue. I. The anatomy of the secondary nodules and some emarks on the lymphatic and lymphoid tissue.
Am. J. Anat. 43, 1929, 347

Ehrich, W.E.: Die zellulären Bildungsstätten der Antikörper. Klin. Wschr. 33, 1955, 315

Ehrich, W.E., Drabkin, D.L. and Forman, C.: Nucleid acids and the production of antibody by plasma cells.
J. exper. Med. 90, 1949, 157

Ehrich, W.E. and Harris, T.N.: The formation of antibodies in the popliteal lymph node in rabbits.
J. exper. Med. 76, 1942, 335

Ehrich, W.E. and Harris, T.N.: The site of antibody formation.
Science 101, 1945, 28

Ehrich, W.E., Harris, T.N. and Mertens, E.J.: The absence of antibody in the macrophages during maximum antibody formation.
J. exper. Med. 83, 1946, 373

Ehrlich, P.: Über die spezifischen Granulationen des Blutes. Arch. f. Anat. 3, 1879, 166

Ehrlich, P. und Lazarus, A.: Diseases of the blood.
Philadelphia W.B. Saunders Company 1905

Emmrich, R.: Blutzellbild und Bluteiweißbild.
Münch. med. Wschr. 95, 1953, 1289

Emmrich, R.: Das Bluteiweißbild.
Ferd. Enke, Stuttgart 1957

Fagraeus, A.: Nord. Med. 30, 1946, 1381

Fagraeus, A.: The plasma cellular reaction and its relation to the formation of antibodies in vitro.
J. of Immun. 58, 1948, 1

Fagraeus, A.: Antibody production in the relation to the development of plasma cells.
Acta med. Scand. 1948, Supp. 204

Fagraeus, A. and Grabar, P.: Ann.Inst.Pasteur 85, 1953, 34

Fichtelius, E.K. (1954) zitiert in Xoffey, J.M. and Courtice, F.C.: Lymphatics, lymph and lymphoid tissue.
E. Arnold Ltd. London 1956

Flemming, W.: Studien über Regeneration der Gewebe.
I. Die Zellvermehrung in den Lymphdrüsen und verwandten Organen und ihr Einfluß auf deren Bau.
Arch. mikrosk. Anat. 24, 1885, 50

Flemming, W.: Schlußbemerkungen über die Zellvermehrung in den lymphoiden Drüsen.
Arch. Mikrosk. Anat. 24, 1885, 335

Fränkel, E. und Schilling, K.: Über die Einwirkung der Röntgenstrahlen auf die Agglutinine.
Berl. klin. Wschr. 50, 1913, 1299

Glanzmann, E. und Riniker, P.: Ann. Paediat. 175, 1950, 1

Good, R.A. and Campbell, B.: Relationship of bone marrow plasmacytosis to the changes in serum gammaglobulin in rheumatic fever.
Amer. J. Med. 9, 1950, 330

Good, R.A. and Zak, S.J.: Disturbances in gammaglobulin synthesis as "experiment of nature".
Pediatrics 18, 1956, 109

Gowans, J.L.: The life history of lymphocyte.
Brit. med. Bull. 15, 1959, 50

Granboulan, N.: Etude au microscope electronique des cellules de la ligne lymphocytaire normale.
Rev. hemat. 15, 1960, 52

Grundmann, E.: Die Bildung der Lymphocyten und Plasmazellen im lymphatischen Gewebe der Ratte.
Beitr. path. Anat. 119, 1958, 217

Grundmann, E.: Experimentelle Untersuchungen über die funktionelle Cytomorphologie der lymphatischen Strukturen bei Entzündung sowie unter Cortison und DOCA.
Beitr. path. Anat. 119, 1958, 377

Grundmann, E.: Der morphologische Nachweis von zwei Lymphocytensystemen beim Menschen.
Klin. Wschr. 37, 1959, 941

Grundmann, E.: Neuere Befunde über Entstehung und Bedeutung der Lymphocyten. Dtsch. med. Wschr. 85, 1960, 741

Hamilton, L.D.: J. Clin. Invest. 34, 1955, 938

Hamilton, L.D.: Ciba Symposion 1957, Nature 180, 1957, 1016

Harris, S., Beale, H.D., and Smith, J.: J. exper. Med. 100, 1954, 289

Harris, S., and Harris, T.N.: Influenzal antibodies in lymphocytes of rabbits following the local injection of virus.
J. of Immun. 61, 1949, 193

Harris, S., and Harris, T.N.: Fed. Proc. 10, 1951, 409

Harris, S., and Harris, T.N.: J. exper. Med. 100, 1954, 269

Harris, S., Harris, T.N., and Farber, M.B.: Studies on the transfer of lymph nodes cells. I. Appearance of antibody in recipients of cells from donor rabbits injected with antigen.
J. Immun. 72, 1954, 148

Harris, S., Harris, T.N., Ogburn, C.A. and Farber, M.B.: Studies on the transfer of lymph node cells. VII. Transfer of cells incubated in vitro with filtrates of trypsin-treated suspensious of Shigella paradysenteriae.
J. exper. Med. 104, 1956, 645

Harris, T.N. and Ehrich, W.E.: The fate of injected particulate antigens in relation to the formation of antibodies.
J. exper. Med. 84, 1946, 157

Harris, T.N., Grimm, E., Mertens, E., and Ehrich, W.E.: The role of the lymphocyte in antibody formation.
J. exper. Med. 81, 1945, 73

Harris, T.N., and Harris, S.: Histochemical changes in lymphocytes during the production of antibodies in lymph nodes of rabbits.
J. exper. Med. 90, 1949, 169

Harris, T.N., Harris, S., and Farber, M.B.: J. Immun. 72, 1954, 161

Hartley, G.: The local formation of antivaccinial antibodies by skin.
J. Inf. Dis. 66, 1940, 44

Heckner, F. und Voth, H.: Zytologische Begriffsbestimmung der Retikulumzellen. Dtsch. Arch.klin.Med. 201, 1954, 511 u. 582

Hectoen, L.: J. Inf. Dis. 27, 1930, 23

Heilmeyer, L. und Begemann, H.: Blut und Blutkrankheiten. In Handbuch der inn. Med. Bd. II, Springer 1951 (4.Aufl.)

Heilmeyer, L. und Merker, H.: 100 Jahre Hämatologie. Münch. med. Wschr. 100, 1958, 23

Hellmann, T.J.: Studien über das lymphatische Gewebe. Beitr. path. Anat. 68, 1920, 333

Hellmann, T.J.: Handbuch mikroskop. Anat. Bd. 6, Springer Berlin 1930

Hitzig, W.H., Biro, Z., Bosch, H. und Huser, H.J.: Agammaglobulinämie und Alymphocytose mit Schwund des lymphatischen Gewebes.
Helvet. paediatr. acta 13, 1958, 551

Holler, G.: Wien. klin. Wschr. 1923, 2

Hulliger, L.: Über die unterschiedlichen Entwicklungsfähigkeiten der Zellen des Blutes und der Lymphe in vitro.
Virchows Arch. path. Anat. 329, 1956, 289

Immermann, S.L.: An epidemic of infectious mononucleosis. With a report of 220 cases.
Med. Rec. 157, 1944, 480

Inderbitzien, T.: Allergie und Immunität.
Schweiz. med. Wschr. 90, 1960, 1027

Jones, C.M., and Minot, G.R.: Infectious (catarrhal) jaundice. An attempt to establish a clinical entity.
Boston Med. and Surg. J. 189, 1923, 531

Jungeblut, C., and Berlot, J.: The role of the reticulo-endothelial system in immunity. II. The complement titer after blockade and the physiological regeneration of the reticulo-endothelial system as measured by reduction tests.
J. exper. Med. 43, 1926, 797

Kabelitz, J.J.: Klin. Wschr. 29, 1951, 249

Kiyono, K.: Die vitale Karminspeicherung. Jena 1914

Kiyono, K.: Zur Frage der histiocytären Blutzellen.
Fol. haemat. 18, 1914, 149

Klima, R.: Grundlagen für eine Neuordnung der Hämatologie zellulärer Reaktionen im lymphatischen Apparat.
Wien. Zschr. inn. Med. 33, 1952, 125

Klima, R., Beyreder, J. und Lampar, J.: Wien. med. Wschr. 1949, 358

Kohn, A.: Med. Klin. 21, 1925, 1041

Kosenow, W. und Schümmelfeder, N.: Allgemeiner Lymphocytenschwund (Lymphocytophtise). Ein Beitrag zur Pathologie des frühen Kindesalters.
Klin. Wschr. 31, 1953, 1022

Landolt, R.F.: Über die lymphatische Reaktion bei Hepatitis epidemica.
Schweiz. med. Wschr. 72, 1942, 1346

Lennert, K.: Über die Erkennung von Keimzentrumszellen im Lymphknoten-Ausstrich. Klin. Wschr. 35, 1957, 1130

Lennert, K. und Remmele, W.: Karyometrische Untersuchungen an Lymphknotenzellen des Menschen.
Acta haemat. 19, 1958, ii und 20, 1958, 301

Litwins, J., and Leibowitz, S.: Abnormal lymphocytes ("virocytes") in virus diseases others than infectious mononucleosis.
Acta haemat. 5, 1951, 223

Lucas, P.F.: Lamph node smears in the diagnosis of lymphadenopathy. A review. Blood 10, 1955, 1030

Märke, H.H.: Über Korrelationen zwischen Leukocyten- und Serumproteinverhalten im Blut von Patienten mit chronisch-entzündlichen Erkrankungen.
Schweiz. med. Wschr. 91, 1961, 294

Mann, J.D., and Higgins, G.M.: Blood 5, 1950, 177

Markoff, N.: Die Retikuloendothelien des Knochenmarkes, beurteilt durch Sternalpunktion.
Dtsch. Arch. klin. Med. 180, 1937, 530

Marschall, A.H.E.: Cytology and pathology of the reticular tissue.
Oliver & Boyd, London 1956

Masshoff, W.: Über Reaktionen des lymphatischen Gewebes.
Med. Welt 1960, 1393

Mc Master, P., and Hudack, S.: The formation of agglutinines within lymph nodes.
J. exper. Med. 61, 1935, 783

Maximow, A.: Der Lymphocyt als gemeinsame Stammzelle der verschiedenen Blutelemente in der embryonalen Entwicklung und im postfetalen Leben der Säugetiere.
Fol. haemat. 8, 1909, 125

Maximow, A.: Untersuchungen über Blut und Bindegewebe. VII. Über "in vitro"-Kulturen von lymphoidem Gewebe des erwachsenen Säugetierorganismus.
Arch. mikrosk. Anat. 96, 1922, 494

Maximow, A.: Handbuch mikroskop. Anat. Bd. 2, Springer Berlin 1927

Maximow, A.: Development of non-granular leukocytes (lymphocytes and monocytes) into polyblasts (macrophages) and fibroblasts in vitro.
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 24, 1927, 570

Maximow, A.: Cultures of blood leukocytes. From lymphocyte and monocyte to connective tissue.
Arch. exper. Zellforsch. 5, 1928, 169

Metschnikoff, E.: Über den Kampf der Zellen gegen die Erysipel-Kokken.
Virchows Arch. 107, 1887, 209

Metschnikoff, E.: Über die phagocytäre Rolle der Tuberkelriesenzellen.
Virchows Arch. 113, 1888, 63

Moeschlin, S.: Untersuchungen über Genese und Funktion der Blutplasmazellen anhand von Lymphdrüsen- und Sternalpunktaten bei Rubeolen.
Helvet. med. acta 7, 1940, 227

Moeschlin, S.: Beitrag zur Morphologie der retikuloendothelialen Zellen des intravitalen Lymphdrüsenpunktates.
Fol. haemat. 65, 1941, 181

Moeschlin, S.: Die Genese der Drüsenfieberzellen (Mononukleosis infectiosa) anhand von Drüsen-, Sternal- und Milzpunktaten.
Dtsch. Arch. klin. Med. 187, 1941, 249

Moeschlin, S.: Die lymphatische Reaktion der Viruspneumonie.
Schweiz. med. Wschr. 73, 1943, 1540

Moeschlin, S.: Die Milzpunktion.
Benno Schwabe, Basel u. Stuttgart 1946

Moeschlin, S. und Demiral, B.: Antikörperbildung der Plasmazellen in vitro.
Klin. Wschr. 30, 1952, 827

Moeschlin, S., Pelaez, J.R., and Hugentobler, F.: Experimental investigations of the relationship between plasma cells and antibody formation (Phase contrast microscope).
Acta haemat. 6, 1951, 321

Müller, G.: Z. klin. Med. 146, 1950, 1

Murphey, J.B., and Sturm, E.: A comparison of the effects of x-rays and dry heat on antibody formation.
J. exper. Med. 41, 1925, 245

Norsal, G.J.V., and Lederberg, J.: Nature 181, 1958, 1419

Ortega, L.G., and Mallors, R.C.: J. exper. Med. 106, 1957, 627

Osgood, E.E. and Brooke, J.H.: Continous tissue culture of leukocytes from human blood, by application of gradient principles.
Blood 10, 1955, 1010

Ottesen, J.: Acta physiol. scand. 32, 1954, 75

Pappenheim, A.: Fol. haemat. 24, 1919, 1

Pappenheim, A. und Ferrata, A.: Über die verschiedenen lymphoiden Zellformen des normalen und pathologischen Blutes, mit besonderer Berücksichtigung der großen Mononukleären des Normalblutes und ihrer Beziehung zu Lymphoidzellen.
Fol. haemat. 10, 1910, 78

Pfeiffer, R. und Marx: Die Bildungsstätten der Cholera-Schutzstoffe.
Z. Hyg. 27, 1898, 272

Raffel, S.: Immunity, hypersensitivity, serology.
New York, Appleton Century Crofts, Inc. 1953

Randolph, T.G., and Gibson, E.B.: Blood studies in allergy. II. The presence in allergic disease of atypical lymphocytes and symptoms suggesting the recovery phase of infectious mononucleosis.
Amer. J. Med. Sc. 207, 1944, 638

Rebuck, J.W.: Functions of neutrophils and lymphocytes in acute inflammation in man.
Anat. Rec. 103, 1947, 497

Rebuck, J.W., and Crowley, J.H.: A method for study of leukocytic functions in vivo.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 59, 1955, 757

Reinhardt, W.O., and Yoffey, J.M. (1955): zit. in Yoffey, J.M., and Courtice, F.C.: Lymphatics, lymph and lymphoid tissue. E. Arnold Ltd. London 1956

Rind, H.J.: Atlas der Phasenkontrast-Hämatologie.
Akademie-Verlag Berlin 1958

Rohr, E.: Das menschliche Knochenmark.
G. Thieme, Stuttgart 1960, 3. Auflage

Rous, P.: An inquiery into some mechanical factors in the production of lymphocytosis.
J. exper. Med. 10, 1908, 238

Sainte Marie, G. et Leblond, C.P.: Tentative pattern for reneval of lymphocytes in cortex of rat thymus.
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. N.Y. 97, 1958, 263

Sandkühler, S.: Taschenbuch der klinischen Blutmorphologie.
F. Enke, Stuttgart 1949

Scharenberg, P.: Die klinische Beurteilung der lymphoretikulären Zellformen im Blut.
Dtsch. med. Wschr. 83, 1958, 2296

Schilling, K. (1912): zit. in Schilling, V.: Über die praktische Auswertung der Lymphocyten im Blutbild.
Med. Welt 1954, 1209

Schilling, V.: Praktische Blutlehre.
G. Fischer, Jena 1943

Schilling, V.: Über die praktische Auswertung der Lymphocyten im Blutbild.
Med. Welt 1954, 1209

Schmelz, L.: Über die Verwendbarkeit atypischer Lymphocyten (Reaktionsformen nach Klima) des peripheren Blutes in der Diagnostik chronischer Entzündungsherde.
Dissertation München 1955

Schridde, H.: Myeloblasten, Lymphoblasten und lymphoblastische Plasmazellen.
Beitr. path. Anat. 41, 1907, 223

Schridde, H.: Die blutbereitenden Organe.
Pathol. Anat. (Aschoff), Bd. II, G. Fischer, Jena 1913

Schultze, W.H.: Die Oxydasereaktion an Gewebsschnitten und ihre Bedeutung für die Pathologie.
Beitr. path. Anat. 45, 1909, 127

Seemann, G.: Die Beziehungen zwischen Lymphocyten, Monocyten, und Histiocyten insbesondere bei Entzündung.
Beitr. path. Anat. 85, 1930, 303

Siede, W.: Die Mononukleose bei Viruskrankheiten.
Klin. Wschr. 27, 1949, 649

Siede, W.: Hepatitis epidemica.
J.A. Barth, Leipzig 1951

Siede, W. und Schneider, H.: Das Blutbild bei der Virusgrippe (Influenza).
Dtsch. med. Wschr. 79, 1954, 1352

Simpson, M.E.: Vital staining of human blood with special reference to the separation of the monocytes.
Univ. California Publ. Anat. 1, 1921, 1

Simpson, M.E.: The experimental production of macrophages in the circulating blood.
J. Med. Res. 43, 1922, 77

Sjoevall, Hl.: Experimentelle Untersuchungen über das Blut und die blutbildenden Organe - besonders das lymphatische Gewebe - des Kaninchens bei wiederholten Aderlässen.
Ohlsson, Lund 1936

Stahel, R.: Diagnostische Drüsenpunktion.
Leipzig 1939

Sundberg, R.R.: Lymphocytogenesis in human lymph nodes.
J. Laborat. Clin. Med. 32, 1947, 777

Sundberg, R.D.: Lymphocytes and plasma cells.
Ann. N.Y. Acad. Sc. 59, 1955, 671

Tanaka, H.: Electron microscopic studies on the lymphatic cells in the lymph node and thymus, with special reference to lymphogonia.
Acta haemat. Jap. 20, 1959, 237

Tischendorf, W.: Lymphosarkomatose und Leukämiebegriff.
Dtsch. med. Wschr. 71, 1946, 220

Tischendorf, W.: Kap. "Lymphknoten" im Handbuch der gesamten Hämatologie, Bd. I, Urban & Schwarzenberg, München - Berlin - Wien 1957

Tobler, R. und Cottier, H.: Familiäre Lymphopenie mit Agammaglobulinämie und schwerer Moniliasis. Die "essentielle Lymphocytophtise" als besondere Form der frühkindlichen Agammaglobulinämie.
Helvet. paediatr. acta 13, 1958, 313

Trowell, O.A.: Ciba Symposion 1957: Nature 180, 1957, 1016

Unno, G.: On the lymphogonia.
Acta haemat. Jap. 16, 1953, 10

Unno, G., Hanaoka, M., Iwai, H., Hashimoto, S. and Morita, S.: Cytological studies on lymphogonia.
Acta path. Jap. 4, 1954, 75

Winkler, F.: Der Nachweis von Oxydase in den Leukocyten mittels Dimethylparaphenylendiamin-alpha-naphtol-Reaktion.
Fol. haemat. 4, 1907, 323

Wolff, A.: Über die Bedeutung der Lymphoidzelle bei der normalen Blutbildung und bei der Leukämie.
Z. klin. Med. 45, 1902, 385

Wuhrmann, F. und Märki, H.H.: Leukocyten, Serumproteine, und retikulo-endotheliales System.
Schweiz. med. Wschr. 90, 1960, 1003

Wuhrmann, F. und Wunderley, C.: Die Bluteiweißkörper des Menschen. Benno Schwabe & Co., Basel - Stuttgart 1957

Yoffey, J.M., and Courtice, F.C.: Lymphatics, lymph and lymphoid tissue. E. Arnold Ltd. London 1956

Zwicker, M.: Plasmazellreaktionen bei Serumkrankheit.
Klin. Wschr. 32, 1954, 365

Für die Überlassung des Themas spreche ich Herrn Professor Dr. Dr. G. Bodechtel meinen ehrerbietigen Dank aus.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Privatdozent Dr. H.G. Borchers für die Anregung des Themas und Hilfe bei der Durchführung der Arbeit.

Herrn Dr. med. H. Brosch danke ich für die photographische Aufnahme meiner Zeichnungen.

L e b e n s l a u f

Am 27. November 1933 wurde ich als zweites von vier Kindern des Diplom-Ingenieurs Egenolf Engelhard und seiner Ehefrau Frieda, geb. Pieper, in Iserlohn geboren.

Von 1940 bis 1944 besuchte ich die Volksschule, von 1944 bis 1954 mit einjähriger Unterbrechung nach Kriegsende das Neusprachliche Gymnasium in Plettenberg/Westf. Nach Ablegung der Reifeprüfung im März 1954 begann ich mein medizinisches Studium mit dem Sommersemester 1954 an der Albert-Ludwig-Universität zu Freiburg/Br. und bestand dort im Juli 1956 das Physikum.

Anschließend belegte ich sechs klinische Semester an der Ludwig-Maximilian-Universität zu München und beschloß dort das Studium mit dem Staatsexamen am 15. Dezember 1959.

Meine bisherige Ausbildung als Medizinalassistentin erhielt ich in der II. Medizinischen Klinik der Universität München, auf der chirurgischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses München-Schwabing und in der Universitäts-Frauenklinik Münster/Westf. Zur Zeit bin ich in der Universitäts-Kinderklinik Münster als Medizinalassistentin tätig.

Seit September 1961 bin ich mit Dr. med. Rupert Backmann verheiratet.

Die vorliegende Arbeit entstand während meiner letzten klinischen Semester und der Medizinalassistentenzeit.